FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

N° 612

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

JOLY, BERNARD

Né le 17 Janvier 1933 à PARIS

Interne des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEONATALE

- APRES LE DIXIEME JOUR -

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LAPLANE

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1965 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

JOLY, BERNARD

Né le 17 Janvier 1933 à PARIS

Interne des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEONATALE

- APRES LE DIXIEME JOUR -

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LAPLANE

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1 - 2 - 1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GAILLARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (J.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN	Léon BINET, Membre de l'Institut.
1er ASSESSEUR	Gaston CORDIER
2° ASSESSEUR	Paul CASTAIGNE

I.- P R O F E S S E U R S

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a.- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educ.Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bact. & Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	N ...

Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL
Physiologie	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérim.	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Cochin	ABOULKER (P.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(St-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile & orthop. (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthop. & traum. (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasc. (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F
Clinique de chirurgie pleuro-pulm. (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enf.malades)		LAMY (M.)

Cliniques médicales	- Broussais	MILLIEZ (P.)
	- Broussais	LENEGRE (J.)
	- Cochin	BROUET (G.)
	- Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
	- Laribaisière	SEZE (S.de)
	- Pitié	DREYFUS (B.)
	- Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	- Saint Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de péd.sociale (E.Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON(L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Cliniques neurologiques(Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque		LACOMME (M.)
		MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)		RENARD (G.)
(Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribaisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et puériculture (St.Vincent de Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale(Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		LECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAUTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicale		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance(Trousseau)		N...

b.- Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)

Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL (C.)	Hydrologie	BESANCON (F.)
	COUINAUD (C.)		CORNET (A.)
	GILLOT (C.)		
	HUREAU (J.)	Hygiène	BLANCHER (G.)
			CORRE-HURST (Mme L.)
Anatomie	GAUTHIER VILLARD (Melle)		ROUSSEL (A.)
pathologique	ABELANET (R.)		SAPIN JALOUSTRE (H.)
	CHOMETTE (G.)		
	GOUYGOU (Ch.) pr.s.ch.	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
	NEZELOFF (Ch.)		LISSAC (J.)
	ORCEL (L.)		RAPIN (M.)
	PAILLAS (J.)		
		Maladies métaboliques	ANTOINE (B.)
Anesthésiologie	KERN (E.)		CROSNIER (J.)
	N. du BOUCHET (Mme)		RICHER (G.)
	VOURC'H (C.)		SERAOUN (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr .s.ch.	Médecine légale	BOURGUIGNON (A.)
	CHRISTOL (D.)		FOURNIER (E.)
	DAGUET (G.)		GUENIOT (M.)
	LE MINOR (L.)		HADENGUE (A.)
	TOURNIER (P.)		
		Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Biochimie médicale	PAULIEU (Et.) M; Cf.		
	BOURILLON (R.)		
	CARTIER (P.) pr.s.ch.	Neuro-chirurgie	PERRUISET (B.)
	CORNILLOT (P.)		
	DREYFUS (J.Cl.)	Neuro-Psychiat.	CAMBIER (J.)
	GONNARD (P.)		CATHALA (H.)
	JEROME (H.)		ESCOUROLLE (R.)
	KRUH (J.)		GAUTIER (J.Cl.)
	LEGRAND (J.Cl;)		LAPRESLE (J.)
	NORDMANN (J.)		LEREBOULET (J.)
			PICHOT (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F.)		TARDIEU (G.)
		Obstetrique	GRANJON (A.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.P.)		HERVET (E.)
	BOIVIN (P.)		LE LORIER (G.)
	HARTMANN (L.) pr.s.ch.		LEVY (J.)
			LEWIN (D.)
Carcinologie	BOIRON (M.)		MUSSET (R.)
	DENOIX (P.)		ROBEY (M.)
	MATHE (G.)		SENEZE (J.)
	SELIGMANN (M.)		SUREAU (C.)

Cardiologie	HATT (P.Y.)		TCHOBROUTSKY (MmeC)
			THOYER ROZAT (J.)
Dermato-Syphigraphie	CIVATTE (J.)		
	DUPERRAT (B.)	Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.)
	HEWITT (J.)		BREGEAT (P.)
	TOURAINE (R.)		DUBOIS (A.)
			FONTAINE (Mme M.)
Electro-radiologie	HEITZ (F.) M.Conf.		SARAUX (H.)
	LEDOUX LEBARD (G.)		
		Orthopédie	DUPARC (J.)
Embryologie	ROUX (Ch.)		MAURER (P.)
Hématologie	BESSIS (M.)		MEARY (R.)
	BILSKI PASQUIER (G.)		POSTEL (M.)
	DAUSSET (J.)		RAMADIER (J.)
	DUHAMEL (G.)		
		Oto-Rhino-Laringologie	
Histologie	COUJARD (R.) pr.s.ch.		DEBAIN (J.)
	DA LAGE		PIALOUX (P.)
	MAROIS (M.)		SERGENT (H.)
	RACADOT (J.)		
	SCHRAMM (B.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.)
			HO THI SANG (Mlle)
			LAPIERRE (J.)

Pathologie Chirurgicale		Pédiatrie Puériculture	
	BARCAT J.		ALAGILLE D.
	BINET J.P.		ALISON J.
	BLONDEAU Ph.		CANLORBE P.
	CERBONNET G.		GORIN R.
	CHATELIN C.L.		LAFOURCADE J.
	DAUTRY P.		LEPERCQ G.
	DEMIRLEAU		LESTRADET H.
	DUBOST Cl.		MALLET R.
	FAUREL J.		MANDE R.
	FLABEAU F.		MINKOWSKY A.
	GALEY J.J.		MOZZICONACCI P.
	GARBAY M.		POLONOVSKI C.
	GARNIER H.		REY J.
	GAUDART d'ALLAINES		RIBIERRE M.
	GERMAIN A.		ROSSIER A.
	LATASTE J.		VIALATTE J.
	LOYGUE J.		
	MAILLARD J.N.	Pharmacologie	BOISSIER J.
	MERCADIER M.		LECHAT P.
	NATALI J.	Physiologie	BARRES G.
	PELLERIN D.		DURAND J.
	PERROTIN J.		GIRARD FR. M.Cf.
	PREMONT M.		HUGELIN A.
	ROBERT H.		LAURENT D.
	THOMERET G.		SCHERRER J.pr.s.ch
	VAYSSE J.		VASSEUR B.

Pathologie Exotique
SCHNEIDER J.

Pathologie expérimentale
BERTAUX P.
COTTENOT Fr.
LOEPER J. pr.s.ch.
MAURICE J.
MIKOL Cl.
PAUPE J.R.

Pathologie médicale
ACAR J.
AUQUIER L.
AUSSANNAIRE M.
BEAUMONT J.L.
BERNIER J.J.
BOUVIER J.
BOUVRAIN Y.
BRISSAUD H.
BROCARD H.
BUGE A.
CANIVET J.
CARLOTTI J.
CATINAT J.
CHRETIEN J.
CLOAREC M.
COBLENTZ B.
CONTAMIN F.
COURY C.
DEBRAY J.
ETIENNE J.P.
FREZAL J.
FRITEL D.
FUNCK BRENTANO J.L.
GRIVAUX M.
HAZARD J.
HENNEQUET A.
HIMBERT J.
HOUSSET E.
LAGRUE G.
LESOBRE R.
LEVEQUE B.
MACREZ C.
MOREAU L.
NENNA A.
NICK J.
POULET J.
ROYER P.

Physique médicale
CHANTEUR J.
COURSAGET J.
GREMY F.
MILHAUD G.
PAGES J. Cl.
PELLERIN P.
ROUCAYROL J.C.
TUBIANA M.

Pneumo phtisiologie
DECROIX G.
ISRAEL L.
MEYER A.
RENAULT P.
SORS Ch.

Psychiatrie infantile
DENIKER P.
DUCHE D.
FLAVIGNY H.

Radiologie médicale
DUBOST J.
LEFEBVRE J.
MICHEL J.R.

Rhumatologie MASSIAS P.

Stomatologie CAUHEPE J.
CERNEA P.
CHAPUT (Mme A.)
CREPY Cl.
FLEURY R.
GRELLET M.

Thérapeutique CHASSAGNE P.
FOUET P.
LABET R.
MARCHE J.

Urologie AUVERT J.
MOULONGUET A.
QUENU L.

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE J.	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES P.
Clinique chirurgicale	VERNE J.M.	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE R.
Clinique médicale	RAMBERT P. THIEFFRY S.	Clinique psychiatrique	BARUK. H.
Clinique obstétricale	GRASSET J. MAYER M. MORIN P.	Clinique urologique	KUSS R.

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY P.	Pathologie chirurgicale	RUDLER J.

Professeur sans chaire

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI E.
LAUNAY J.

Secrétaire général de la faculté	M. LENA J.
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL G.
Conservateur en chef de la bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN A.
Conservateurs Bibliothécaires	Melles DUMAITRE P. - LE NOIR G. - QUIEVREUX E. Mmes CONTET J. FORGET F. Melle LAURENT H. Dr. SCHILLER J.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérés comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je dédie cet ouvrage à ma famille

et à tous ceux qui ont facilité mes études

et la réalisation de cette thèse .

A mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Professeur d'Hygiène et Clinique de la

Première Enfance,

Qui m'a fait le très grand honneur

d'accepter la présidence de cette thèse,

après en avoir inspiré l'idée.

Il m'est agréable de lui témoigner mon entier

dévouement, ma reconnaissance et mon respect.

Au Docteur Michel E T I E N N E

Médecin Assistant de l'Hôpital TROUSSEAU

Qui m'a aidé dans la réalisation de ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

Externat

Monsieur le Docteur G. SEILLE

Monsieur le Docteur J. VIGNALOU

Monsieur le Professeur B. FEY

Monsieur le Professeur F. LEPAGE

Monsieur le Docteur R. DUPUY

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Monsieur le Docteur R.A. MARQUEZY.

Internat

Monsieur le Docteur J. SALET

Monsieur le Docteur J. GERBEAUX

Monsieur le Docteur J. VIGNALOU

Monsieur le Docteur J. NOUAILLE

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Monsieur le Docteur P. GRENET

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur S. THIEFFRY

HISTORIQUE

L'évolution des idées concernant la pathogénie, la bactériologie, l'épidémiologie, la physiopathologie des ictères accompagnant les infections bactériennes du nouveau-né, s'est faite en plusieurs étapes, au fur et à mesure de la meilleure compréhension de la pathogénie des septicémies néo-natales d'une part, et de celle des ictères du nouveau-né, d'autre part.

En 1925, dans son article intitulé : "Extrapyramidale Bewegungstörung bei Sepsis neonatorum", C. de LANGE exprimait les conceptions de l'époque sur le sujet. Elle rapportait l'observation d'un enfant ictérique au 3ème jour de la vie, présentant des manifestations neurologiques d'ictère nucléaire, et rapidement décédé. Il existait une infection ombilicale, l'hémoculture était positive, à streptocoque hémolytique.

Les observations publiées à cette époque de septicémies néo-natales diagnostiquées in vivo ne sont pas fréquentes. Le diagnostic était plus souvent porté post-mortem, par culture du sang du coeur.

Le syndrome d'"Icterus gravis neonatorum" : ictère du nouveau-né, intense, rapidement mortel, avec lésions d'ictère nucléaire à l'autopsie, était considéré comme étant dû à une infection bactérienne ou à la syphilis.

En 1933, DUNHAM rapporte 39 cas de septicémies néonatales. L'objectif de son article est surtout de préciser les particularités cliniques, biologiques et bactériologiques de ces septicémies. C'est ainsi qu'il en montre la fréquence, pour autant qu'on y pense et qu'on fasse une hémoculture.

Le germe en cause est le plus souvent un streptocoque.

Les facteurs étiologiques : modes de contamination de l'enfant, facteurs favorisant l'infection, sont envisagés dans leurs grandes lignes :

Il signale dans 13 observations, la présence d'un ictère. Le germe en cause dans ces cas était :

. soit un gram-négatif, B. Coli, pyocyanique,

. soit un staphylocoque.

Le problème de la pathogénie de l'ictère au cours de ces infections bactériennes chez le nouveau-né n'est pas abordé.

A cette époque, la mort était l'évolution habituelle. DUNHAM : 34 cas sur 39.

Les travaux ultérieurs ne feront que confirmer les constatations de DUNHAM, en précisant cependant chaque fois un certain nombre de points particuliers de séméiologie, de bactériologie, d'histologie.

Dès l'apparition des sulfamides, puis des antibiotiques, la symptomatologie et l'évolution des infections graves néo-natales se modifient.

CHIAPPA, en 1945, sur 51 cas d'infection néo-natale, avec hémoculture positive, traités par Sulfonamide et pénicilline, ne relève que 15 morts, contre 34 sur 39 cas pour DUNHAM en 1931. Il est à noter que l'apparition de médications antibiotiques plus actives et plus sélectives de chaque germe n'a pas amélioré les pourcentages de guérison dans les statistiques plus récentes.

C'est également aux alentours de cette date qu'une meilleure connaissance de la physiologie néo-natale, la découverte du facteur sanguin Rh, vont permettre de démembrer le cadre des ictères du nouveau-né.

On distingue alors deux grandes catégories d'ictères néo-nataux :

- les ictères hémolytiques par incompatibilité sanguine foeto-maternelle ;
- les ictères infectieux microbiens.

En 1949, SILVERMAN reprend l'étude des cas d'infections sévères néo-natales publiés dans la littérature, en apportant 24 cas personnels.

Nous verrons, plus loin, les précisions apportées concernant les exigences du diagnostic clinique et bactériologique des septicémies néo-natales.

Cet auteur est également le premier à étudier de près les infections bactériennes septicémiques s'accompagnant d'un ictère : 16 cas sur 24 de sa série.

Ses constatations sont les suivantes dans ces cas :

- les tests de fonctionnement hépatique étaient normaux ;
- l'examen histologique du foie n'a jamais montré de suppuration intra- parenchymateuse, une fois seulement sur 11 cas autopsiés il existait une pyléphlébite ;
- l'anémie, notée 12 fois sur 24, ne paraît pas être la traduction d'une hyperhémolyse, de même le fait que la bilirubine libre soit en proportion dominante lors du premier examen ;
- le défaut de maturation hépatique est certainement un facteur pathogénique très important.

Après cette date, les publications concernant les infections néo-natales diminuent. L'intérêt de la plupart des auteur se porte sur d'autres formes d'ictères néo-nataux :

. ictères à virus de la maladie des inclusions cytomégaliques,

. ictères de la toxoplasmose,

. et ictères métaboliques :

. formes graves de l'ictère néo-natal chez les prématurés,

. ictères de la galactosémie congénitale.

Il pourrait sembler que les progrès dans la connaissance des antibiotiques et des techniques de nursing des nouveaux-nés aient diminué la fréquence des infections graves néo-natales. Il n'en a rien été.

SMITH, NYHAN, publient de longues statistiques d'où il ressort que les septicémies néo-natales sont aussi fréquentes, aussi graves. Mais l'aspect clinique n'est pas le même que celui décrit par DUNHAM. La fréquence des infections dues à des germes du genre coliforme est prédominante, l'ictère comme manifestation d'une infection bactérienne néo-natale est à nouveau signalé.

Un certain nombre d'auteurs se sont penchés particulièrement sur les problèmes diagnostiques, cliniques et pathogéniques des ictères apparaissant au cours des infections bactériennes du nouveau-né.

En 1958, PIELAGE publie l'observation d'un enfant de 17 jours, ictérique, présentant une infection urinaire, une méningite lymphocytaire et une hémoculture positive à colibacilles. Il s'agit d'un mode d'expression très particulier de l'infection bactérienne du nouveau-né. La survenue vers le dix-septième jour, l'infection urinaire, la réaction méningée lymphocytaire, l'hémoculture positive à colibacilles font partie du tableau classique des septicémies néo-natales. Ce qui fait l'originalité de la maladie, c'est l'ictère. L'ictère physiologique a disparu depuis quelques jours, l'enfant est apparemment en bonne santé, quand apparaît une poussée franche de jaunisse qui résume la symptomatologie clinique.

L'association à cet ictère de signes infectieux : infection urinaire, leucocytose, est pour cet auteur le témoin d'une septicémie.

La même année, NYHAN constate que sur 106 cas de septicémie néo-natale, l'ictère fut 20 fois le motif de consultation.

Au XVIIème Congrès des Pédiatres de langue française, à Montpellier, en 1959, la plupart des communications traitent de la biologie des ictères du nouveau-né, des particularités métaboliques et enzymatiques de cet âge, des ictères de causes récemment découvertes, dont nous avons parlé plus haut et dont tous les pédiâtres ont une certaine expérience. Quelques lignes seulement sont consacrées par CHAPTAL et JEAN aux ictères des affections bactériennes, les classant parmi les manifestations d'une septicémie néo-natale.

En 1960, KAPLAN est le premier auteur français qui publie une observation en tous points identique à celle de PIELAGE. Ictère fébrile, survenant au quatorzième jour de la vie, chez un enfant jusque là en parfaite santé, associé à une infection urinaire à colibacilles et à une polynucléose sanguine. La guérison fut obtenue de façon spectaculaire par un traitement antibiotique.

Cet auteur rapporte plusieurs observations illustrant les divers aspects que peut revêtir l'infection néo-natale avec ictère. C'est ainsi qu'à côté de l'ictère bactériémique du nouveau-né, il décrit les ictères septicémiques, les ictères des gastro-entérites à colibacilles pathogènes et les ictères terminaux des grandes toxicoses. Les deux premiers types ne diffèrent que par l'âge auquel ils surviennent.

Dans les dernières années, diverses publications apportent des éclaircissements sur tel ou tel point particulier :

En 1962, BERNSTEIN étudie plus particulièrement le point de vue anatomo-pathologique : il montre la fréquence de l'infection urinaire découverte cliniquement ante-mortem et retrouvée sous forme de lésions de pyélonéphrite à l'autopsie.

En 1963, HAMILTON essaie de faire la synthèse des connaissances actuelles du problème des ictères au cours des infections bactériennes du nouveau-né, à la lumière de vingt-quatre cas personnels.

L'importance du taux de la bilirubinémie libre dans les premiers jours de l'évolution semble indiquer que les phénomènes d'hémolyse sont au premier plan dans la pathogénie de l'ictère. Mais il signale aussi des lésions anatomo-pathologiques d'hépatite. Les aspects biologiques si particuliers de la maladie, en particulier le taux des diverses fractions de la bilirubine, doivent être expliqués par l'immaturité des fonctions hépatiques à cet âge.

Au niveau du foie, les lésions trouvées n'apparaissent pas spécifiques : hépatite toxique le plus souvent ; peu ou pas d'infiltration cellulaire à polynucléaires comme on en observe au cours des septicémies à colibacilles de l'adulte (CAROLI).

Les publications concernant les infections graves du nouveau-né sont très nombreuses. Il est impossible de faire état de la totalité des cas observés. Nous avons relevé dans la littérature 353 cas. Dans celles que nous avons retenues pour étude, soit par l'importance de la statistique, soit par l'intérêt des conclusions, soit par la précision de l'observation, nous avons trouvé 107 observations où il est fait mention d'un ictère.

La plupart des auteurs avaient sélectionné leurs cas selon les "critères de SILVERMAN", c'est-à-dire que se trouvaient exclus de l'étude :

- les simples bactériémies contemporaines d'une infection vite guérie ;
- les septicémies survenues comme complication d'une affection débilitante : diarrhée au long cours, intervention chirurgicale ;
- les septicémies chez des sujets malformés ;
- les septicémies compliquant la syphilis congénitale.

L'âge du malade au début de l'affection se situe entre 0 et 92 jours.

Nous n'avons pas retenu l'ensemble de ces sujets. Ils forment en effet un groupe extrêmement disparate, non comparable aux observations que nous avons recueillies et qui font le sujet de cette étude.

Notre matériel d'étude comprend, après sélection :

- 43 cas recueillis dans la littérature selon des critères que nous allons exposer et
- 11 cas observés récemment dans un certain nombre de Services hospitaliers parisiens, dont 7 dans le Service du Professeur LAPLANE (1)

---

(1) - Nous remercions les Docteurs SERINGE, MALLET et ALISON qui ont bien voulu nous communiquer les observations de leur Service.

Les critères de sélection sont les suivants :

Sur le plan infectieux, nous n'avons retenu que les cas correspondant aux critères de SILVERMAN, sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir au cours de l'exposé.

Nous n'avons retenu que les observations des malades dont l'affection avait commencé après le dixième jour de la vie. En effet, avant cette date, la présence de l'ictère "physiologique" complique grandement la symptomatologie. Chez le nouveau-né à terme, de poids normal, il a à cette date pratiquement disparu, sa réapparition peut être facilement remarquée. Chez le prématuré, où l'ictère apparaît d'autant plus tardivement que l'enfant est de plus petit poids, la jaunisse est souvent maximum seulement vers le 6ème-7ème jour ; l'ictère n'est pas complètement disparu au 10ème jour, mais commence à décroître de façon importante : une recrudescence de la jaunisse peut être alors facilement notée.

D'autre part, la plupart des maladies ictérigènes du nouveau-né : incompatibilité sanguine, maladies virales ou parasitaires, se manifestent dans les premiers jours de la vie ; il est alors assez difficile de faire le diagnostic entre de telles affections et un ictère d'origine bactérienne.

Après le dixième jour de la vie, les causes d'ictère sont beaucoup moins nombreuses et on risque moins d'avoir affaire à des cas où l'infection bactérienne interfère avec une autre maladie ictérigène.

Nous n'avons conservé que les cas où la poussée ictérique est survenue après la disparition de l'ictère néo-natal physiologique, ou est apparue comme une recrudescence nette de cet ictère en voie de disparition.

L'ictère est l'élément dominant de la symptomatologie ; qu'il soit le signe amenant les parents à consulter un médecin, ou que la jaunisse soit apparente au premier examen ou dans les tout premiers jours de la maladie.

La symptomatologie associe à cet ictère, parfois apparemment isolé, des signes d'infection viscérale : hémoculture positive, foyer infectieux profond, le plus souvent urinaire.

Au total, les cas d'ictères des infections bactériennes du nouveau-né que nous étudierons répondent aux critères suivants :

- la maladie apparaît après le dixième jour de la vie ;
- l'ictère est l'élément dominant de la symptomatologie ;
- l'infection bactérienne est prouvée par hémoculture ou par la découverte d'un foyer organique profond.
- nous devons enfin ajouter un critère évolutif : dans certains cas, l'évolution s'est faite vers la mort ; mais aussi parfois vers la guérison sous l'influence du traitement antibiotique seul. La guérison sous l'influence du traitement antibiotique permet de relier directement ictère et infection, par la disparition de l'un lors de la guérison de l'autre.

Nous verrons que de tels cas, s'ils ne sont pas fréquents, présentent cependant un immense intérêt à l'étude : tant sur le plan symptomatique où ils réalisent un groupe assez homogène, que sur le plan thérapeutique, où de bons résultats peuvent être obtenus pourvu que le diagnostic puisse être porté assez rapidement, sur le plan pathogénique, car ils posent le problème de l'infection néo-natale et de ses modes de transmission au nouveau-né, sur le plan de la physiopathologie des ictères du nouveau-né enfin et du rôle que l'infection peut jouer dans leur génèse.

ANALYSE DES CAS DE LA LITTERATURE

Cette analyse porte sur les 43 cas de la littérature que nous avons sélectionnés suivant les critères exposés plus haut : infections bactériennes du nourrisson, dont la symptomatologie clinique est dominée par la présence d'un ictère, et dont le début se situe après le dixième jour de la vie. Ces cas sont tirés des publications suivantes : DEBRE 1948 : 2 cas ; SILVERMAN 1949 : 7 cas, n° 7, 8, 9, 13, 15, 18, 24 ; GRENINGER 1949 : 3 cas ; WATSON 1957 : 3 cas ; PIELAGE 1958 : 1 cas ; KAPLAN 1960 : 1 cas ; BERNSTEIN 1962 : 9 cas, n° 1 à 9 ; DYGGUE 1962 : 1 cas, n° 4 ; HAMILTON 1963 : 16 cas, n° 9 à 24.

GENERALITES

LE SEXE :

Il est noté 38 fois sur 43. Il y a 24 garçons (63 %). Certains auteurs (SILVERMAN) trouvent une plus forte proportion de malades du sexe masculin.

L'AGE AU DEBUT DE LA MALADIE :

Il varie entre dix et quatre-vingt douze jours pour les extrêmes. La moyenne est de vingt-huit jours. L'ictère apparaît le premier jour ou suit de peu le début de la maladie.

LA GROSSESSE :

Aucun auteur ne signale d'anomalie de la grossesse, infection bactérienne généralisée ou infection génitale ; il faut signaler que la plupart ne semblent pas avoir étudié particulièrement ce problème. De même, les circonstances des grossesses antérieures ne sont jamais signalées : suites de couches difficiles, endométrite succédant à un avortement, etc...

LES CIRCONSTANCES DE L'ACCOUCHEMENT :

L'accouchement difficile, la rupture prématurée des membranes, cause d'infection amniotique, l'infection génitale de la mère, sont considérés comme étant un facteur déterminant de l'infection néo-natale. Ce fait n'apparaît pas dans cette statistique : sur 43 cas, les circonstances de l'accouchement sont connues seulement 10 fois :

- 7 accouchements normaux (6 cas de SILVERMAN, 1 cas de KAPLAN) ;
- 2 forceps (1 cas de SILVERMAN, n° 9, 1 cas de DUGGVE).

La rupture prématurée des membranes n'est jamais signalée. HAMILTON a recherché des anomalies de l'accouchement, mais n'en a pas trouvé dans sa série.

Cette absence de renseignements a plusieurs raisons :

- ces nourrissons sont âgés de plus de 10 jours et ont donc quitté le plus souvent déjà la maternité ;
- la coordination entre services de médecine et d'accouchement est difficile ;
- enfin, la principale raison est que, devant un nourrisson de plusieurs semaines, on n'a pas toujours la possibilité de s'enquérir auprès de l'accoucheur de la période péri-natale ; les parents ignorent, le plus souvent, la durée de l'accouchement, ses modalités, l'heure de la rupture de la poche des eaux.

LES SUITES DE COUCHES :

Nous n'avons retrouvé aucun renseignement concernant le déroulement des suites de couches.

LE POIDS DE NAISSANCE :

DEBRE, GRENINGER, PELAGE, BERNSTEIN ne le notent pas. On trouve ainsi 25 fois seulement sur 43 une certaine indication sur le poids de naissance ou l'état de maturité de l'enfant.

LES ICTERES BACTERIENS

DE LA PERIODE NEO-NATALE

(APRÈS LE 10° JOUR)

43 OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

| | | |

AUTEURS	DEBRE 1948	SILVERMAN 1949								GRENINGER 1949			GRENINGER 1949			WATSON 1957								RIBLACE 1958	
GENERALITES — N° du Cas		7	8	9	13	15	18	24		1	2	3	1	2	3										
GENERALITES — Sexe masculin		+	+	+	+											+									
GENERALITES — Prématurité		+				+																			
SIGNES DE DEBUT — Signes digestifs	+				+		+	+		+	+		+	+											
SIGNES DE DEBUT — Ictère	+	+	+	+	+	+					+														
SIGNES DE DEBUT — Age au 1er signe	30	15	19	14	15	17	26	11		10	28	30	10	28	30	16	10	10	10	10	10	10	10	17	
SIGNES DE DEBUT — Age au début ictère	60	15	19	14	15	17	28	15		23	28	60	23	28	60	16	10	10	10	10	10	10	10	17	
EXAMEN - CLINIQUE — Signes gravité +	+	+				+	+	+																	
EXAMEN - CLINIQUE — Signes gravité -			+	+																					
EXAMEN - CLINIQUE — Fièvre	+	+		+	+	+		+			+					+	+	+	+					+	
EXAMEN - CLINIQUE — Distension abdominale	+	+					+	+		+	+		+												
EXAMEN - CLINIQUE — Gros foie	+	+	+		+					+			+												
EXAMEN - CLINIQUE — Grosse rate					+																				
EXAMEN - CLINIQUE — Infection ombilicale	+							+		+				+		+									
EXAMEN - CLINIQUE — Hémorragies	+			+																					
EXAMEN - CLINIQUE — Signes méningés	+							+								+									
BACTERIOLOGIE — HEMOCULTURE — Positive	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+										
BACTERIOLOGIE — HEMOCULTURE — Coliforme	+	+	+	+	+					+	+	+	+	+	+										
BACTERIOLOGIE — HEMOCULTURE — Streptocoque		Staph +					+	+							+										
BACTERIOLOGIE — HEMOCULTURE — Salmonelle								+																	
BACTERIOLOGIE — URINES — Pyurie	+	+	+	+	+					+															+
BACTERIOLOGIE — URINES — Culture +	+	+	+		+					+															+
BACTERIOLOGIE — URINES — Coliforme	+	+	+		+					+															+
BACTERIOLOGIE — URINES — Streptocoque		Staph +																							
BACTERIOLOGIE — AUTRES LOCALISATIONS INFECTIEUSES — Cutanée					+								+												
BACTERIOLOGIE — AUTRES LOCALISATIONS INFECTIEUSES — Otite	+	+														+									
BACTERIOLOGIE — AUTRES LOCALISATIONS INFECTIEUSES — Méningite	+				+			+			+					+									
BACTERIOLOGIE — AUTRES LOCALISATIONS INFECTIEUSES — Péritonite							+	+					+												
EVOLUTION — Décés	+	+			+		+	+			+		+			+									
EVOLUTION — Guérison	+		+	+								+			+										+

LA PREMATURITE :

Compte tenu de ces chiffres, 9 enfants étaient prématurés. Ceci représente 36 % des enfants pour lesquels on possède des indications concernant le poids de naissance.

- SILVERMAN : poids de naissance noté 6 fois sur 7 : 2 prématurés (2.000 gr. n° 7 - 1.500 gr. n° 15) ;
- WATSON : 1 prématuré sur 3 cas ; poids de naissance non noté ;
- DYGGVE : 1 cas , prématuré ; poids de naissance : 2.000 gr ;
- HAMILTON : poids de naissance connu dans les 16 cas : 5 prématurés : n° 9 : 2.300 gr. - n° 13 : 2.400 gr.; n° 20 : 2.050 gr. - n° 23 : 2.300 gr. - n° 24 : 1.700 gr.

L'ICTERE PHYSIOLOGIQUE :

Deux fois seulement (n° 7 de SILVERMAN et n° 1 de GRENINGER) il est noté que la maladie est survenue après la disparition de l'ictère néo-natal. Dans les cas où on a notion d'un ictère physiologique, il semble qu'il ait été d'intensité et de durée normales.

LES SIGNES CLINIQUES DE LA MALADIE

Les signes gastro-intestinaux :

- perte de l'appétit,
- vomissements,
- diarrhée,
- cassure de la courbe de poids,

sont les signes de début les plus fréquents. Dans cette série de 43 cas, on les rencontre 20 fois (46 %) :

- vomissements : 17 fois (40 %) ;
- diarrhée : 14 fois (32 %)
- vomissements et diarrhée sont associés dans 11 cas.

LES SIGNES DE GRAVITE :

Beaucoup d'auteurs ont signalé que les enfants atteints d'ictère par infection bactérienne de ce type ne paraissaient pas très malades. HAMILTON, en particulier, signale ce fait.

Nous avons recherché, dans les diverses observations publiées, quelle avait été l'appréciation de l'aspect général de l'enfant à l'entrée à l'hôpital. Sur 43 cas, le degré de gravité apparente de la maladie a été recherché et noté 24 fois. 15 de ces enfants ne paraissaient pas gravement malades ; 9 présentaient dès le premier examen des signes cliniques de gravité .

HAMILTON insiste sur cette particularité de la séméiologie.

Ces enfants, au début de leur maladie, mis à part l'ictère, ne paraissent pas malades. Sur 16 enfants de sa statistique, âgés de plus de dix jours, 4 seulement présentent à l'entrée un état général gravement touché (n° 9, 11, 23, 24). Ils sont âgés respectivement de 14, 17, 86 et 92 jours.

Il semble, pour autant que les observations soient suffisamment précises à cet égard, que dans beaucoup de cas la constatation de signes de gravité lors du premier examen à l'hôpital soit due au fait que la maladie a été négligée pendant un certain temps.

Mais, à côté de ces cas graves parce que vus tardivement, un certain nombre d'enfants sont gravement malades d'emblée. Il n'est pas possible d'apporter de précision chiffrée à ce sujet.

L'ICTERE :

Il est noté, dans toutes les observations, dès le premier examen clinique à l'hôpital. Il est parfois présent quelques jours avant l'hospitalisation. Il est souvent précédé ou accompagné par les signes gastro-intestinaux dont nous avons parlé, et qui d'ailleurs n'ont rien de spécifique. Mais souvent aussi, l'ictère est la manifestation inaugurale, celle qui amène les parents à consulter, ce que SILVERMAN appelle "Chief complaint".

Les observations de HAMILTON, DEBRE, WATSON, PIELAGE, DYGGVE ne sont pas précises à ce sujet. L'histoire clinique avant l'hospitalisation n'est pas rela ée, l'ictère est vu dès le premier examen à l'hôpital, il est souvent associé à des signes digestifs, mais on ne sait pas depuis quand il dure, ni si il est le premier signe de la maladie.

SILVERMAN, GRENINGER, KAPLAN, DYGGVE, BERNSTEIN donnent quelques détails sur la période qui précède l'ictère. Elle est marquée dans tous les cas par des signes digestifs tels que nous venons de les décrire, c'est-à-dire non spécifiques de quelque maladie que ce soit.

Mais ce qui est plus intéressant, c'est le délai qui sépare l'apparition de ces signes digestifs et la survenue de l'ictère.

- SILVERMAN : 7 cas. Ictère 1er symptôme , 4 cas (8, 9, 13, 15) 3 fois l'ictère apparaît secondairement (n° 7 : 8 jours de délai ; n° 18 : 2 jours ; n° 24 : 4 jours).
- GRENINGER : 3 cas. Ictère 1er symptôme , 1 cas , n° 2. Ictère secondaire : 2 cas (n° 1 : 13 jours de délai ; n° 3 : 30 jours).
- KAPLAN : 1 cas. L'ictère apparaît le deuxième jour de la maladie.

- DYGGVE : 1 cas. L'ictère apparaît au bout de cinq jours.

- BERNSTEIN : 9 cas. Ictère 1er symptôme, 3 cas (N° 1, 6, 7).
Ictère apparu secondairement, 6 cas (n° 2, 3, 4, 5, 8, 9) au bout de 4, 3, 2, 1, 7, 10 jours.

Ces cinq auteurs réunissent au total vingt-et-un cas.

L'ictère est le premier signe de maladie dans 8 cas ; il apparaît secondairement dans 13 cas et dans cette éventualité, le délai moyen séparant le début de la maladie et celui de la jaunisse est de 7 jours, allant de 1 à 30 jours.

HAMILTON insiste très particulièrement sur la rapidité d'apparition de cet ictère. Contrairement aux autres affections ictérigènes du nourrisson, l'ictère dans ces cas apparaît le plus souvent de façon soudaine. Du jour au lendemain, l'enfant est jaune. Dans sa série, 13 fois sur 16, la maladie débute de cette façon.

La coloration ictérique est toujours cliniquement indiscutable. Dans 35 cas, il s'agit d'un ictère franc, dans 4 cas, d'un ictère très intense, mais jamais on ne trouve de signe neurologique faisant penser à la possibilité d'un ictère nucléaire. A l'autopsie de ces cas, il n'a jamais été observé de lésion anatomique des noyaux gris, mais le taux de bilirubine était toujours très élevé. L'ictère est le plus souvent d'emblée maximum dès le premier jour.

LA FIEVRE :

La fièvre importante est peu fréquente (14 cas - 32 %). Mais c'est un élément difficile à apprécier, Les auteurs en effet ne notent pas la fièvre suivant des critères identiques. Certains considèrent 37,5° comme pathologique, d'autres 37,8° seulement. C'est ainsi qu'aucun des enfants de HAMILTON n'était fébrile.

L'HEPATOMEGALIE :

Est notée 17 fois, 40 %.

LA SPLENOMEGALIE :

9 fois, 21 %, même en l'absence des signes septicémiques. Le foie et la rate n'augmentent pas de volume au cours de l'évolution (HAMILTON).

LES SIGNES HEMORRAGIQUES :

Purpura, hémorragies digestives ne sont pas fréquents : 3 cas, 7 %. Ils font partie du tableau terminal, préagonique.

LA DISTENSION ABDOMINALE :

Considérée comme un signe classique d'infection grave du nourrisson, est notée 6 fois, 14 %.

L'INFECTION OMBILICALE :

Elle est considérée par beaucoup comme la porte d'entrée la plus fréquente des germes lors des infections néonatales. Son étude, dans le cadre des ictères bactériens, présente ainsi un très grand intérêt. La plupart des auteurs l'ont recherchée.

Mais il s'agit là d'un signe dont l'appréciation est assez difficile. Un seul auteur en fait (BERNSTEIN) précise qu'il a observé une infection cliniquement appréciable. Il s'agissait d'un érysipèle (cas N° 8).

Ailleurs, il est seulement signalé que l'ombilic est suintant, ou même que le prélèvement bactériologique à ce niveau a mis en évidence un germe pathogène. Dans tous ces cas, le germe isolé du prélèvement ombilical était le même que celui trouvé à l'hémoculture ou à l'examen des urines.

Malgré cette identié bactériologique dans tous les prélèvements, il faut conclure avec une grande prudence, étant donné le peu de stabilité des critères de l'infection ombilicale.

Si l'on accepte tous les cas signalés, sans plus de précisions, l'infection ombilicale serait fréquente (7 cas sur 43, 16 % des malades) :

- 1 cas de DEBRE ;
- n° 24 de SILVERMAN ;
- n° 2 de GRENINGER ;
- 2 cas de WATSON ;
- n° 7 de BERNSTEIN ;
- n° 12 de HAMILTON.

Il faut signaler qu'au cours des infections bactériennes avec ictère chez les enfants de moins de 10 jours, on trouve seulement 4 cas sur 64 enfants (6 %).

LES CONVULSIONS :

Elles sont signalées dans 10 cas sur 43 (23 %).

5 seulement de ces enfants étaient fébriles.

5 (n° 15 de SILVERMAN, 1 cas de WATSON, 1 cas de DYGGVE) étaient porteurs d'une méningite purulente. Dans 4 cas avec fièvre ; dans 1 cas sans fièvre. Pour 3 de ces enfants, la convulsion a été le seul signe d'alarme, il n'existait pas de signe méningé à l'examen (SILVERMAN n° 15, 1 cas de WATSON, 1 cas de DYGGVE).

Dans 5 cas, la convulsion est survenue sans méningite purulente.

- Le cas N° 7 de SILVERMAN était fébrile, d'aspect grave d'emblée, il est décédé.
- Pour le cas 1 de BERNSTEIN, l'existence ou l'absence de fièvre n'est pas précisée.
- Les cas 11, 12 et 15 de HAMILTON n'étaient pas fébriles.

La P.L. n'apas été pratiquée dans ces 5 cas, 3 sont morts (cas 7 de SILVERMAN, 11 et 12 de BERNSTEIN).

L'interprétation des convulsions est ainsi bien difficile :

- certaines étaient symptomatiques d'une méningite ;
- d'autres accompagnaient un mouvement fébrile ;

- enfin, certaines restent inexpliquées.

LES SIGNES MENINGES :

Ils ont toujours été soigneusement recherchés. La ponction lombaire a mis en évidence 14 méningites purulentes et 9 lymphocytoses rachidiennes élevées. Ces cas seront analysés en détail plus loin.

ETUDE DE LA FONCTION HEPATIQUE

Les études comparatives ont porté sur :

- la bilirubine,
- les tests de floculation,
- le taux des transaminases,
- les protides sanguins.

LA BILIRUBINE :

Le taux de la bilirubinémie et de ses fractions conjuguée et libre a été dosé dans 25 cas. Les résultats sont consignés dans le tableau.

Les taux de bilirubine totale varient au premier examen entre 35 mg. (n° 24 de HAMILTON) et 417 mg. (n° 13 de SILVERMAN). La moyenne au début est de 140,7 mg.

L'étude des diverses fractions de la bilirubine conjuguée et libre donne les résultats suivants :

Il existe toujours une certaine proportion des deux fractions bilirubiniques :

- le taux de la bilirubine libre varie entre 10 et 256 mg. (moyenne 67 mg.) ;
- le taux de la bilirubine conjuguée varie entre 25 et 297 mg. (moyenne 77 mg.).

La bilirubine est en plus grande quantité que la conjuguée dans 8 cas. La bilirubine conjuguée prédomine dans 16 cas.

Il existe cependant certaines discordances entre les résultats donnés par BERNSTEIN et ceux de HAMILTON :

- dans les 6 cas de BERNSTEIN, la bilirubine libre est prédominante et ce dans de fortes proportions, de même que dans le cas n° 8 de SILVERMAN ;

- dans tous les cas de HAMILTON, sauf un (n° 15), le taux de bilirubine conjuguée prédomine. Une fois les taux des deux fractions sont égaux (n° 17).

Si l'on classe les résultats de dosages de la bilirubine non plus par auteurs, mais suivant l'âge du malade, on s'aperçoit qu'il existe des différences considérables dans la répartition des deux fractions bilirubiniques suivant que l'enfant est âgé de moins ou de plus de 25 jours (voir le tableau).

Pour le groupe des enfants âgés de 13 à 25 jours (19 enfants), les taux sont les suivants :

- bilirubine totale : 167 mg.
- bilirubine conjuguée : 77 mg.
- bilirubine libre : 90 mg;

Pour le groupe des enfants âgés de plus d'un mois (6 enfants) :

- bilirubine totale : 55 mg.
- bilirubine conjuguée : 40 mg.
- bilirubine libre : 15 mg.

Il n'y a pas d'enfants dans la zône d'âge de 25 à 30 jours.

Ainsi, pour les enfants de moins de 25 jours, le taux de la bilirubine totale est très élevé, la bilirubine libre est en grande quantité, supérieure à la conjuguée, même en tenant compte des cas de HAMILTON, où c'est toujours la fraction conjuguée qui prédomine.

Pour les enfants de plus d'un mois d'âge, le taux de la bilirubine conjuguée excède l'autre fraction. Il est curieux de constater également que le taux de bilirubine totale est plus faible.

HAMILTON 1963	9	14	147	99	48	6,4
	10	16	79	49	30	16,7
	11	17	76	54	22	16,9
	12	17	162	112	50	14,8
	13	17	187	134	53	15
	14	19	103	68	35	9,4
	15	20	200	10	190	14
	16	20	118	88	30	14
	17	21	312	156	156	9,3
	18	21	113	78	35	11
	19	33	37	32	5	16,5
	20	42	68	51	17	4,2
	21	60	50	38	12	6,9
	22	67	53	33	20	9
	23	36	87	63	24	7,9
	24	92	35	25	10	9,1

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

-- 43 OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE -

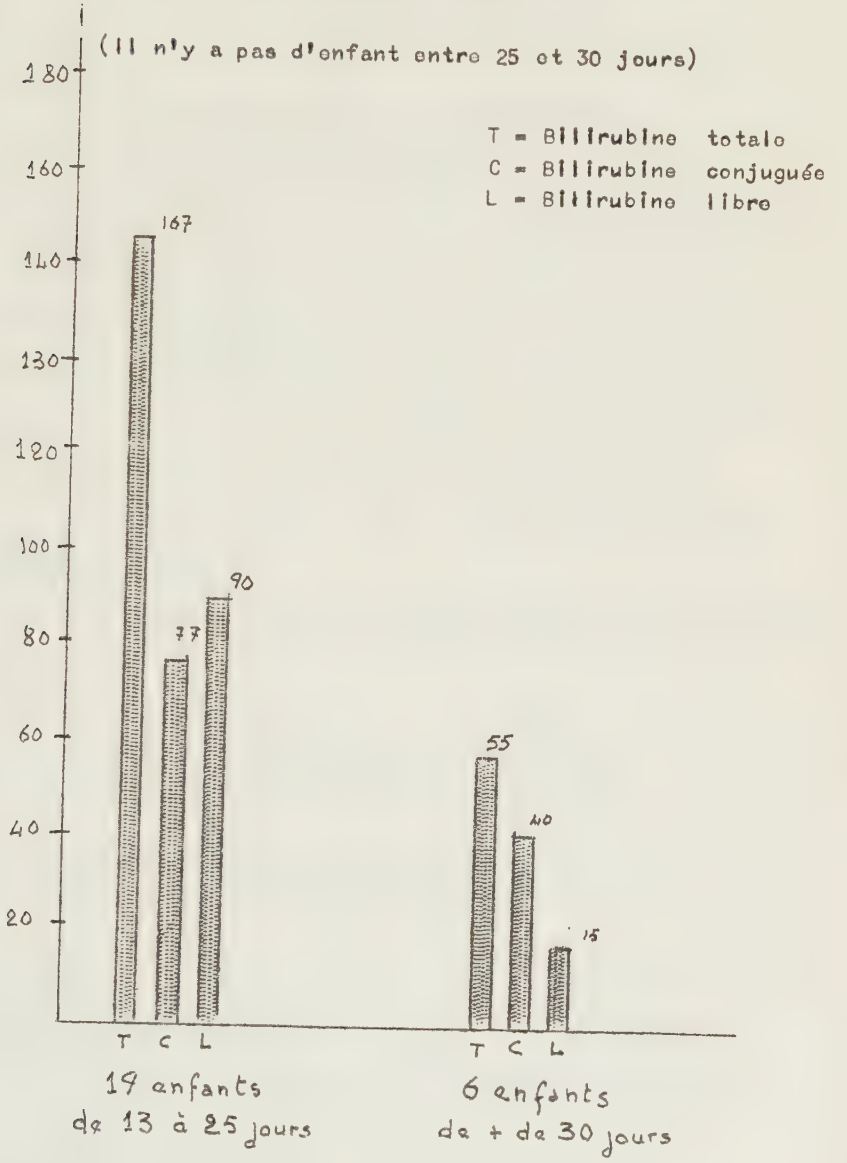
TAUX DE LA BILIRUBINEMIE (25 CAS)

AUTEURS	Nº DU CAS	AGE	BILIRUBINE			HEMOGLOBINE
			TOTALE	CONJUGUEE	LIBRE	
SILVERMAN 1949	8	24	182	33	149	10,2
	13	17	417	297	120	11,5
KAPLAN 1960	1	17	120	114	6	
BERNSTEIN 1962	1	25	182	48	134	
	2	13	120	46	74	14
	3	23	157	74	83	14,9
	4	24	117	49	68	4,9
	6	18	172	42	130	14,5
	7	21	221	47	174	13,8

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

43 OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

VARIATION DU TAUX DE LA BILIRUBINIE SUIVANT L'AGE



HAMILTON a tout particulièrement étudié l'évolution du taux de la bilirubine et de ses différentes fractions avec le déroulement de la maladie. Il tire de ses études des conclusions de physiopathologie intéressantes que nous envisagerons plus loin lors de la discussion. Il faut cependant signaler, dès maintenant, les résultats fournis par l'étude du cas n° 15.

Plusieurs dosages de la bilirubinémie ont été pratiqués au cours de l'évolution de la maladie chez cet enfant de 20 jours. Les constatations sont les suivantes :

- dans les premiers jours de la jaunisse, la bilirubinémie est élevée et la bilirubine libre prédomine ;
- dans les jours suivants, le taux total de la bilirubine diminue, tandis que la proportion de la bilirubine conjuguée augmente et devient supérieure à celle de la libre.

Les deux fractions diminuent ensuite et disparaissent complètement.

L'EXAMEN DES URINES :

La bilirubinurie est retrouvée dans la plupart des cas.

L'urobilinurie est signalée de façon intermittente.

Sur 16 cas de HAMILTON, la bilirubinurie a été recherchée 14 fois ; la réaction était 13 fois positive.

L'urobilinurie a été recherchée 11 fois et la réaction était 11 fois positive, toujours associée à une bilirubinurie.

LE TAUX DE PROTHROMBINE :

Nous n'avons pas trouvé de précision à ce sujet.

LES TESTS DE FLOCULATION :

Nous avons trouvé des résultats concernant l'étude de ces tests dans 23 cas : (HAMILTON, 16 cas ; BERNSTEIN, 3 cas, n° 1, 2, 3 ; SILVERMAN, 4 cas : 7, 8, 9, 13).

Deux tests sont utilisés par ces auteurs : le céphaline-cholestérol et le test au thymol. Le thymol-test est positif dans 2 cas (10 de HAMILTON et 3 de BERNSTEIN). Le céphaline-cholestérol-test est positif dans 3 cas (7 de SILVERMAN, 3 de BERNSTEIN, 13 de HAMILTON).

Il n'existe qu'une seule fois une perturbation franche des deux tests de façon concomitante, dans le cas 3 de BERNSTEIN.

LE TAUX DES TRANSAMINASES SERIQUES :

Nous n'avons trouvé qu'un seul résultat, le cas n° 1 de BERNSTEIN. Le taux des SGOT était de 95 unités.

KOVE, dans une étude portant sur le taux des transaminases sériques au cours des ictères néo-nataux, cite le cas d'un enfant de 36 jours, présentant un ictère et une infection urinaire, chez lequel le taux des transaminases sériques était normal.

On ne possède cependant pas de renseignements suffisants sur cette observation pour pouvoir l'inclure dans l'ensemble de l'étude.

LE TAUX DES PROTIDES SANGUINS :

Il est difficile à interpréter à cet âge. Il est comparable à celui de l'adulte à la naissance. Il diminue ensuite progressivement, le taux le plus bas est atteint aux environs du deuxième mois.

La seule statistique homogène est celle de HAMILTON. Ses conclusions sont les suivantes :

- il existe souvent une diminution discrète du taux de l'albumine au début de la maladie, ce taux revient ensuite à la normale. Les gammaglobulines paraissent un peu augmentées si l'on tient compte de l'âge de l'enfant, mais toujours de façon modérée, le chiffre maximum trouvé par cet auteur est de 6,3 gr. pour mille.

Il ne paraît pas possible, dans ces conditions, de tirer de conclusion, une discrète augmentation du taux des gammaglobulines s'observant de façon courante dans tous les processus infectieux du nourrisson.

LA FORMULE SANGUINE

- Les globules rouges :

Une anémie discrète est parfois notée.

- L'hémoglobine :

Le taux pondéral de l'hémoglobine a été mesuré chez 26 enfants, Le détail se trouve sur le tableau. 12 fois ce taux était inférieur à 9,5 g./100 cc.

L'âge des enfants présentant une telle hypochromie se situe entre 14 et 92 jours (moyenne 45 jours), les enfants les plus âgés sont les plus atteints. Ceci est très apparent sur la statistique de HAMILTON (n° 17, 20, 21, 22, 23, 24).

Le germe en cause dans ces cas est :

- streptocoque hémolytique : 2 cas (n° 18 de SILVERMAN et 8 de BERNSTEIN) ;
- colibacille : 8 cas (n° 4 et 5 de BERNSTEIN, 9, 14, 17, 22, 23, 24 de HAMILTON) ;
- aerobacter aerogenes : 2 cas (n° 20 et 21 de HAMILTON).

7 de ces enfants sont morts :

- N° 18 de SILVERMANN - Streptocoque hémolytique
- N° 4 - 5 de BERNSTEIN (Coli) et 8 (Strept. A.)
- N° 20 (aerobacter) de HAMILTON
- N° 23 - 24 (coli) de HAMILTON

La surveillance du taux de l'hémoglobine au cours de l'évolution de la maladie a montré, dans plusieurs cas, une diminution progressive nécessitant des transfusions.

HAMILTON, dosant l'hémoglobine chez ses 24 malades, trouve 11 fois une hypochromie ; 8 fois le taux initial de l'hémoglobine était inférieur à 9,50 gr. Dans trois autres cas, la chute de l'hémoglobine a été secondaire.

On retrouve dans l'étude de BERNSTEIN 3 cas analogues, où le taux de l'hémoglobine diminue au cours de l'évolution de la maladie. Dans aucun cas,le réticulocytose sanguine

3 %. Il n'a jamais été trouvé d'anomalie morphologique des G.R.; la résistance osmotique était normale.

Sur 9 tests de Coombs pratiqués, HAMILTON trouve 9 résultats négatifs.

- Les globules blancs :

Il existe dans la plupart des cas une leucocytose à polynucléaires. Le taux moyen des globules blancs, sur 27 cas, est de 27.000. Le chiffre extrême est de 85.000 (DEBRE).

La polynucléose dépasse dans la plupart des cas 45 %, elle atteint 85 et 89 % dans les cas de SILVERMAN et DEBRE.

HAMILTON ne donne pas le détail des chiffres des globules blancs, mais signale la polynucléose dans 12 cas sur 14.

Trois fois existe une leucopénie avec lymphocytose (n° 19 et 24 de HAMILTON, n° 24 de SILVERMAN). Dans ce dernier cas, il s'agissait d'une septicémie à Salmonella panama, avec méningite. La formule blanche était de 3.500 et 17 % de polynucléaires.

Dans les deux cas de HAMILTON, le pourcentage des lymphocytes n'est pas connu.

De ces trois malades, seul le n° 19 de HAMILTON a survécu.

	7	21		13,8 - 10,8			Coli.	+	
	8	31		9,4			Strepto A	+	
	9	39					Coli.	+	
HAMILTON	9	14		6,4	42.000	+	Coli.		+
	10	16		16,7	16.900	+	Coli.		+
	11	17		16,9	16.000	+	Coli.	+	
	12	17		15	28.800	+	Coli.		+
	13	17		15	22.500	+	Coli.		+
	14	19		9,4	21.000		Coli.		+
	15	20		14	33.700	+	Coli.		+
	16	20		14	60.000	+	Coli.		+
	17	21		9,3	34.500	+	Coli.		+
	18	21		11	17.000	+	Coli.		+
	19	33		16,5	23.900	-	Coli.		+
	20	42		4,2	24.000		Aerob.Aerog.	+	
	21	60		6,9	24.000	+	-		+
	22	67		9	40.000		Coli;		+
	23	86		7,9	15.500	+	Coli.	+	
	24	92		9,1	8.500	-	Coli.	+	

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

43 OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

FORMULE SANGUINE (38 cas)

AUTEUR	N° d'Obs.	AGE	G. R.	Hb. gr. %	G. B.	% poly	GERME CAUSAL	EVOLUTION Décés	EVOLUTION Guérison
DEBRE	9	30 j.			33.200	82 %	Coli.	+	
	11	60			85.000	89 %	Coli.		+
SILVERMAN	7	16	4.780.000	11,5	15.400	45 %	Coli.	+	
	8	24	3.650.000	10,2	18.400	59 %	Coli.		+
	9	16	3.840.000	12,8	47.800	75 %	Coli.		+
	13	17	3.600.000	11,5	21.700	52 %	Coli.		+
	15	17	4.400.000	20,2	21.000	85 %	S.H.	+	
	18	27	2.890.000	7,9	8.400	60 %	S.H.	+	
	24	15	5.380.000	20	3.500	17 %	Salm.	+	
GRENINGER	1	30	4.300.000		25.000	66 %	Coli.	+	
	2	30					Coli.	+	
	3	60	"Anémie"		"Leucopénie"		Coli.		+
KAPLAN		14	3.230.000		28.000	70 %	Coli.		+
BERNSTEIN	1	25					Coli.	+	

BACTERIOLOGIE

HÉMOCULTURE :

L'hémoculture a été pratiquée dans 36 cas sur 43, soit 84 % des malades. Elle est positive dans 34 cas, 84 %.

Les deux hémocultures restées négatives sont les cas de KAPLAN et de WATSON. Ces auteurs notent, avec bien d'autres d'ailleurs, que si l'hémoculture pouvait être facilement répétée plusieurs fois de suite, les résultats seraient probablement positifs. Mais le plus souvent, le traitement s'impose de façon rapide et il n'est pas possible de répéter cet examen.

Les germes trouvés dans le sang se répartissent de la façon suivante :

- Coliformes. 29 (Escherichia coli, proteus).

Ils se répartissent en :

• Escherichia coli	: 24	DEBRE	: 2
		SILVERMAN	: 3 (n° 8, 9, 13)
		GRENINGER	: 2 (n° 1, 2).
		WATSON	: 2 (n° 1, 2)
		PIELAGE	: 1
		BERNSTEIN	: 5 (n° 1 à 5)
		HAMILTON	: 9 (n° 9, 11, 12, 13 14, 15, 17, 22, 23)
• Proteus	: 4	BERNSTEIN	: 2 (n° 6, 7)
		HAMILTON	: 2 (n° 20, 21)
• Escherichia Coli et proteus	: 1	BERNSTEIN	: (n° 9)

- Streptocoques hémolytiques : 3 SILVERMAN (n° 15 et 18)
  BERNSTEIN (n° 8)

- Salmonella : 1 SILVERMAN : (n° 24)

- Infection mixte, associant un staphylocoque doré et un escherichia coli : 1 SILVERMAN (n° 7).

EXAMEN DES URINES

L'examen cytobactériologique des urines a été pratiqué 34 fois sur 43 (79 % des cas).

Dans 5 cas seulement, il était normal.

Chez 29 enfants, on a trouvé une pyurie (85 % des examens pratiqués). Deux fois seulement, la germe n'a pu être mis en évidence (SILVERMAN n° 9 - BERNSTEIN n° 8). Dans tous les autres cas, la culture des urines a permis d'isoler un germe coliforme, il était associé dans un cas à un staphylocoque (n° 7 de SILVERMAN).

Il faut ajouter à ces 29 infections urinaires découvertes ante-mortem, trois cas de BERNSTEIN. Cet auteur a mis en évidence dans ces 3 cas (N° 1 - 4 - 6) des bacilles gram-négatifs au sein de l'inflammation rénale, dans les tranches de section des reins pratiqués post-mortem, alors que la culture des urines ante-mortem n'avait pas donné de résultat. Cet auteur d'ailleurs a trouvé des germes dans les tranches de section de reins post-mortem dans trois autres cas où existaient une pyurie et une bacillurie in vivo.

Au total, si l'on inclut les cas de BERNSTEIN, le nombre des infections urinaires se monte à un total de 32 (94 % des examens pratiqués). La présence d'une bactériurie sans pyurie n'est jamais signalée.

Si l'on compare les résultats des hémocultures et des examens d'urines, on constate que, dans 20 cas, il existait le même germe dans les deux prélèvements.

Aucune observation ne signale la présence dans le sang d'un certain germe et d'un autre dans les urines.

L'UREE SANGUINE

L'étude a été faite de façon systématique par BERNSTEIN et SILVERMAN.

- SILVERMAN dose l'NPN. Il trouve : n° 7 : 0,82
  n° 8 : 0,36
  n°13 : 0,68

- BERNSTEIN dose l'N uréique ; les chiffres trouvés sont pathologiques dans 5 cas sur 7 : (n° 2, 3, 4, 5,6). Ils varient entre 0,56 et 2,07 gr. °/₀₀ .

Ainsi, sur 10 dosages de l'urée sanguine, 7 donnent des chiffres élevés. Le taux moyen ne peut être calculé du fait de la diversité des techniques de dosage.

Il est difficile de conclure. Une élévation de l'urée sanguine peut être due chez le nourrisson à des facteurs extra-rénaux. Aucun auteur ne donne de chiffres concernant des dosages successifs de l'urée sanguine à quelques jours d'intervalle.

L'U.I.V. :

Elle a été pratiquée 7 fois, à la recherche d'une malformation urinaire expliquant la pyurie.

Dans le cas 8 de SILVERMAN, elle était normale.

PIELAGE signale que l'U.I.V. a mis en évidence une anomalie discrète, mais ne précise pas son type exact.

HAMILTON a fait 5 U.I.V. Dans deux cas qui avaient présenté une récidive de l'infection urinaire, il a trouvé une anomalie, point d'appel de la pyurie récidivante. Aucune précision n'est donnée concernant la nature de cette anomalie.

ETUDE DU L.C.R. :

Cette étude concerne 9 méningites purulentes et 5 lymphocytoses du L.C.R., au total 14 anomalies.

LES MENINGITES PURULENTES :

9 cas, 21 % des malades (1 cas de DEBRE, SILVERMAN n° 15 et 24, GRENINGER n° 2, WATSON 3 cas, BERNSTEIN n° 5, DYGGVE n° 4).

Le tableau résume quelques éléments essentiels de la symptomatologie et de la bactériologie, ainsi que l'évolution de ces cas.

- Sur le plan clinique :

. l'âge des enfants se situe entre 10 et 56 jours ; moyenne 23 jours ;

. le sexe est connu pour 7 cas, il y a 4 garçons et 3 filles ;

. deux enfants sont prématurés.

Il n'est pas possible d'indiquer avec précision le délai qui sépare le début de la maladie, en particulier l'apparition de l'ictère, et le moment où l'on découvre une méningite purulente. Les observations manquent de précisions à ce sujet.

- Sur le plan symptomatique :

Six fois un certain nombre de signes attiraient l'attention sur le système nerveux :

. signes méningés proprement dits (4 fois),

. signes neurologiques, convulsions (4 fois, 2 fois de façon isolée) ;

. 3 fois la découverte de la méningite a été faite :
= soit lors de la ponction lombaire pratiquée de façon systématique,
= soit post-mortem.

Tous les enfants, sauf un (BERNSTEIN n° 5) étaient fébriles. Ce fait est important, car si l'on considère l'ensemble de la statistique des 43 ictères bactériens, sur 14 enfants fébriles , 8 (plus de la moitié) étaient porteurs d'une méningite purulente.

- Le germe causal :

Il a été isolé dans tous les cas du L.C.R.

On trouve :

. 12 streptocoques hémolytiques (n° 15 de SILVERMAN
1 cas de WATSON) ;

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

43 OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

MENINGITES PURULENTES (9 CAS)

AUTEURS	N° du CAS	GENERALITES			SYMPTOMES				BACTERIOLOGIE					EVOLUTION	
		AGE	SEXE	PREMATURITE	FIEVRE	S. GASTRO INTEST.	S. NEUROLOGIQUES	S. MENINGES	PYOGENE	COLIFORME	SALMONELLE	HEMOCULTURE	INFECTION URIN.	DECES	GUERISON
DEBRE 1948		30 j.			+	+		+		+		+	+	+	
SILVERMAN 1949	15	17 j.	♀		+	+			S.H. +			S.H +		+	
	24	15 j.	♀		+	+		+			+	+		+	
GRENINGER 1949	2	28 j.			+	+				+	-	+		+	
WATSON 1957		16 j.	♂		+	+	+	+		+		+		+	
		10 j.	♀	+	+		+			+		+		+	
		10 j.	♂		+				S.H +			-		+	
BERNSTEIN 1962	5	55 j.	♂				+	+		+		+	+	+	
DYGGVE 1962	4	15 j.	♂	+	+		+			+				+	

- 6 germes du groupe coliforme (DEBRE, GRENINGER n° 2, WATSON 2 cas - BERNSTEIN n° 5 - DYGGUE n° 4),
- 1 salmonella : (SILVERMAN n° 24).

L'hémoculture pratiquée dans 8 cas sur 9 a montré 8 fois le même germe que celui qui avait été isolé du L.C.R., une fois seulement, elle est restée négative (1 cas de WATSON, méningite à streptocoque hémolytique).

L'association à une infection urinaire est trouvée 2 fois (DEBRE, BERNSTEIN n° 5) ; dans ces deux cas, il s'agissait d'une méningite à colibacilles.

Parmi les autres localisations infectieuses :

- péritonite : 1 cas (SILVERMAN n° 24),
- infection cutanée : 1 cas (SILVERMAN n° 15)
- otite : 2 cas (DEBRE, WATSON).

L'évolution :

Ces 9 cas de méningites purulentes avec ictère se sont tous terminés par la mort, ce qui confirme la gravité exceptionnelle des méningites purulentes du tout-petit.

LES LYMPHOCYTOSES RACHIDIENNES :

Ce terme semble préférable à celui de méningite lymphocytaire.

La lymphocytose du L.C.R. est signalée dans 5 cas (SILVERMAN : n° 7, 8, 9, 13 ; PIELAGE , 1 cas).

Pour les autres cas de SILVERMAN, les données de l'examen du L.C.R. sont les suivantes : (cf. tableau)

- dans tous les cas, les cultures du L.C.R. sont restées stériles.
- l'évolution de ces cas est meilleure que celle des méningites purulentes :
  - SILVERMAN : 1 mort, 3 guérisons,
  - PIELAGE : 1 cas 1 guérison.

- le germe trouvé à l'hémoculture est un colimorphe dans tous les cas ;
- il existait une infection urinaire due au même germe dans 4 cas ;
- pour le cas n° 9 de SILVERMAN, il existait une pyurie, mais les cultures sont restées négatives.
- la leucocytose est pour tous ces enfants supérieure à 12.000 G.B./mm3.

Il faut signaler, dès maintenant, que BERNSTEIN a trouvé dans 4 cas une infiltration cellulaire des méninges à l'autopsie, en dehors de toute méningite purulente. Il ne signale pas si dans ces cas, il existait une lymphocytose du L.C.R. ante mortem. Ces quatre enfants étaient porteurs d'une pyélonéphrite. Ceci porte à 5 les réactions méningées notées par cet auteur :

- 1 méningite purulente et
- 4 inflammations des méninges à l'autopsie.

Au total, si l'on groupe dans la même série, les méningites purulentes, les réactions lymphocytaires du L.C.R. et les lésions histologiques d'inflammation des méninges à l'autopsie, les anomalies inflammatoires sont trouvées dans 18 cas, soit 42 % des malades.

AUTRES LOCALISATIONS MICROBIENNES

Nous avons relevé 4 péritonites (N° 18 et 24 de SILVERMANN, 1 de GRENINGER, N° 9 de BERNSTEIN).

Deux sont dues à des colibacilles (BERNESTEIN et GRENINGER), une à salmonella et une à streptocoque hémolytique (SILVERMAN)

Elles ont été constatées à l'autopsie et peuvent être considérées comme des localisations secondaires survenues à la phase terminale de généralisation infectieuse de la maladie.

Il faut également signaler que le germe infectant a été retrouvé également dans :

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

43 OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

REACTIONS MENINGEES LYMPHOCYTAIRES

(5 CAS)

AUTEURS	Nº du CAS	CHIMIE		CYTOLOGIE		CULTURE
		ALBUMINE	SUCRE	ELEMENTS	% de LYMPHOCYTES	
SILVERMAN 1949	7	1,10	1,30	360	70 %	-
	8	0,59	0,43	49	100 %	-
	9	0,72	0,35	180	100 %	-
	13		0,45	26	100 %	-
PIELAGE		⇗		⇗	100 %	-

- 3 otites (2 de DEBRE, 1 de WATSON : colibacilles) ;
- 3 abcès sous-cutanés (n° 15 de SILVERMAN : streptocoque hémolytique ; 1 de GRENINGER : Coli ; 1 de BERNSTEIN : n° 8 streptocoque hémolytique au cours d'un érysipèle).
- 1 prélèvement ombilical (n° 8 de BERNSTEIN : streptocoque hémolytique).

En conclusion de ce chapitre bactériologique, il faut retenir trois faits marquants :

1.- le nombre très important d'hémocultures positives (34 sur 36) ;

2.- la fréquence de l'infection colibacillaire (37 cas sur 43, soit 85 %) ;

3.- la fréquence de la pyurie.

EVOLUTION

Sur 43 enfants : . 24 sont morts (55 %),
• 19 ont guéri sans séquelles (45%)

La guérison sous l'influence du traitement survient dans les quelques jours qui suivent son début. En 48 heures, la fièvre disparaît, l'ictère pâlit et s'efface, l'état général s'améliore.

Cette rapidité de guérison est notée par la plupart des auteurs. HAMILTON toutefois y attache une grande importance, tant au point de vue de la satisfaction thérapeutique que parce qu'il considère que la disparition de l'ictère sous l'influence du seul traitement antibiotique est un argument supplémentaire en faveur de son origine microbienne. "The dramatic clearing of jaundice on antibiotic therapy offers strong supportive evidence favoring infection as the etiological factor".

Les délais de guérison après le début du traitement varient entre 5 et 43 jours. Les récidives de l'infection sont possibles. Elles se traduisent par la reprise de la pyurie.

HAMILTON cite deux cas où l'infection urinaire a récidivé. Dans ces deux cas, il a trouvé à l'U.I.V. une malformation pouvant être considérée comme un point d'appel à la récidive. D'autres auteurs signalent aussi la récidive possible de la pyurie. Ils soulignent que jamais, dans ces cas, on n'a vu réapparaître l'ictère. Mais le nombre de cas de récidive n'est pas précisé. On ne sait pas non plus si ces enfants étaient ou non porteurs d'une malformation rénale.

La mort survient :

- soit immédiatement, dans les heures qui suivent l'admission de l'enfant à l'hôpital. Dans ces cas, le diagnostic avait souvent été méconnu pendant longtemps ;
- soit beaucoup plus tard, après 20 ou 30 jours. La relation des faits est trop imprécise pour qu'on puisse avoir une idée des circonstances du décès dans ces cas.

L'évolution défavorable est due à de nombreuses causes :

- soit parce que le diagnostic a été fait tardivement ;
- soit parce que le germe en cause n'était pas traité par l'antibiotique de choix.

Il faut rappeler, à ce sujet, que beaucoup d'enfants ne paraissent pas gravement malades au début de la jaunisse. Cet état peut durer 8 à 15 jours, avant que survienne une aggravation très rapide, entraînant la mort en quelques heures. Une telle évolution avec aggravation terminal est classique en matière de pathologie infectieuse du nouveau-né.

Il est intéressant de comparer les résultats thérapeutiques des dernières années avec ceux des publications plus anciennes : il faut cependant exclure la statistique de BERNSTEIN, en 1962, car elle ne porte que sur des examens autopsiques.

De 1948 à 1957, 15 cas de DEBRE, SILVERMAN, GRENINGER, WATSON : 10 morts.

PIELAGE, 1958 ; KAPLAN, 1960 : 1 cas chacun, guéri.

HAMILTON , 1963 : 16 cas, 4 morts seulement.

L'amélioration des résultats est due à deux facteurs :

- l'avènement d'antibiotiques modernes efficaces sur les germes gram-négatifs,
- mais aussi à une meilleure connaissance de la maladie, permettant de traiter les enfants à un stade infectieux précoce où la pyurie est la seule manifestation de l'infection, alors seulement bactériémique.

Le traitement des septicémies vraies du nouveau-né reste toujours aussi décevant; nous le verrons plus tard en comparant ces cas avec ceux d'infections chez les enfants âgés de moins de 10 jours.

Le pronostic dépend aussi d'autres éléments. C'est ainsi que sur 9 enfants prématurés, 7 sont morts ; la maladie avait débuté pour certains d'entre eux à l'âge de deux mois.

Nous avons vu qu'un certain nombre de malades ne paraissent pas gravement atteints lors de l'admission. Sur ces 15 enfants, 1 seulement est mort.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dans cette série de 43 enfants, . 24 sont décédés,
. 19 ont survécu.

Trois auteurs ont étudié et rapporté les constatations anatomiques et histologiques des enfants décédés.

- SILVERMAN, cas n° 7, 15, 18, 24 ;
- BERNSTEIN, cas n° 1 à 9 ; cette étude concernant uniquement des enfants, morts d'ictères avec infection bactérienne, âgés de plus de 10 jours, est particulièrement intéressante. Elle est aussi la plus complète ;
- HAMILTON, cas n° 11, 20, 23, 24. La publication de cet auteur porte sur l'étude d'ictères par infection bactérienne chez des nourrissons de tous âges. Ces 4 cas font partie des 16 observations que nous avons retenues, car répondant aux critères d'âge déjà décrits. Cette étude est particulièrement intéressante, car elle permet de comparer les constatations anatomiques chez les enfants âgés de plus et de moins de 10 jours.

  Dans son analyse, l'auteur pense d'ailleurs qu'il est nécessaire, du point de vue anatomopathologique de séparer les enfants des deux séries, moins et plus de 10 jours.

  De même, il distingue les lésions anatomiques, dans les enfants du second groupe, suivant leur âge. Le cas n° 11, le plus jeune (17 jours) est mort rapidement après l'admission (5 jours). Les autres (n° 20, 23, 24) plus âgés lors de l'admission (42, 67, 92 jours) sont morts après une maladie d'une certaine durée (12, 42 et 12 jours). Les lésions anatomiques sont tout-à-fait différentes.

Nous étudierons successivement les constatations anatomiques relevées au niveau . du foie,
. des reins,
. des méninges
. et des divers autres organes
éventuellement, en rapportant les constatations et les conclusions des différents auteurs.

LE FOIE

Les aspects histologiques ont été étudiés sur des fragments prélevés à l'autopsie. Dans aucun cas, il n'a été fait de ponction-biopsie in vivo.

Un certain nombre de caractères généraux doivent d'abord être soulignés. Il n'existe pas de modification de l'architecture du lobule, pas de sclérose. Les lésions de dégénérescence sont toujours discrètes et variables suivant l'âge de l'enfant. En aucun cas, il n'existe de nécrose cellulaire diffuse telle qu'on en observe dans les hépatites à virus.

L'infiltration cellulaire est toujours modérée, il n'y a pas d'abcès miliaires.

Les voies biliaires sont toujours normales.

Au total, les lésions hépatiques sont minimes, un certain nombre de particularités cependant sont très importantes.

— SILVERMAN ne trouve aucune modification des cellules hépatiques. La structure du lobule est normale.

— L'étude de HAMILTON est intéressante car les lésions anatomiques et histologiques sont différentes suivant que l'enfant est décédé rapidement ou après une longue maladie et suivant qu'il était très jeune ou déjà plus âgé.

L'enfant n° 11, le plus jeune (17 jours) décédé après 5 jours d'hospitalisation, n'était porteur d'aucune lésion des cellules hépatiques. Il existait seulement une certaine congestion et une hématopoïèse extra-médullaire.

Les trois enfants plus âgés (n° 20, 23, 24, de 42, 86 et 92 jours) et décédés après 12 à 42 jours d'hospitalisation, étaient porteurs de lésions de nécrose cellulaire centro-lobulaire et dans un cas d'un certain degré de surcharge graisseuse. Chez deux enfants, on note la présence de bile intra-canaliculaire.

— Dans l'étude de BERNSTEIN, les altérations des hépatocytes sont présentes dans tous les cas. Peu intenses dans les cas 2, 3, 5, 9, plus importantes dans les cas 1, 6, 7, 8, très intenses dans le cas n° 4.

Il s'agit, le plus souvent, d'anomalies nucléaires : multiplication, gonflement, hyperchromatisme, agrandissement du nucléole.

Dans le cas n° 4, il existait de véritables cellules géantes.

La nécrose des hépatocytes est toujours très discrète, sauf dans les cas n° 4 et 8.

Ces altérations hépatocellulaires prédominent dans la région centrale du lobule.

LA CHOLOSTASE :

BERNSTEIN est le seul à l'étudier : il l'observe dans tous les cas, de façon nette, sauf dans le cas n° 2 où elle est très modérée. Elle est intra-cellulaire et intra-canaliculaire, la répartition entre les deux situations étant variable pour chaque malade.

La cholostase intracellulaire :

Elle est présente à des degrés divers chez tous les malades, sauf dans le cas n° 2. Elle siège suivant une distribution irrégulière dans les cellules centro-lobulaires et de façon élective dans les cellules qui présentent les altérations les plus importantes, ainsi que dans les cellules géantes.

L'enfant n° 4, qui présentait les lésions hépatocellulaires les plus intenses est aussi celui chez lequel on trouve la cholostase intracellulaire la plus importante.

La cholostase intra-canaliculaire :

La répartition est centrale ou périphérique dans le lobule. Certaines gouttes de pigment occupent toute la lumière du canalicule qu'elles bouchent, surtout dans les régions centro-lobulaires.

Les autres pigments intra-cellulaires :

La coloration au bleu de Prusse permet de les diviser en deux catégories :

a.- les pigments prenant la coloration du fer. On en trouve dans les cas n° 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 , mais surtout dans le cas n° 4, où ils s'associent à une érythrophagocytose intense. Il semble s'agir d'hémosidérine. Il siège surtout dans les cellules hépatiques et dans les cellules de Küpffer.

b.- le pigment ne prenant pas la coloration du fer est surtout localisé dans les cellules hépatiques. Sa fixation est difficile, l'auteur pense qu'il est différent de la bile.

Les autres lésions hépatiques signalées par BERNSTEIN sont minimes et surtout ne sont pas retrouvées dans tous les cas.

Les espaces portes sont le siège d'une discrète infiltration des cellules inflammatoires, elle est surtout importante dans les cas n° 7 et 8. Dans ce dernier cas, il existait des lésions d'endophlébite et des foyers de collections de leucocytes intra-lobulaires.

Foyers d'érythropoïèse dans le cas n° 5.

Erythrophagocytose et hémosidérose discrète dans le cas n° 4.

Infiltration graisseuse dans le cas n° 3.

Dans le cas n° 4, il existait une discrète fibrose portale et une régénération des canalicules biliaires prenant des formes bizarres.

Les Reins

Des lésions inflammatoires des reins sont retrouvées dans presque tous les cas autopsiés.

Il s'agit d'infiltration diffuse de cellules inflammatoires dans l'interstitium avec parfois de véritables micro-abcès corticaux et de lésions de pyélonéphrite : présence de pus en abondance variable dans les tubes.

La plupart des auteurs pensent que les lésions inflammatoires observées sont d'origine hématogène ; quand elles ont été étudiées, les voies excrétrices étaient normales, il n'existait pas de lésion inflammatoire des uretères, ni de la vessie.

Dans aucun cas, il n'a été observé de malformation microscopique au niveau des reins ou des voies excrétrices.

- SILVERMAN parle de pyélonéphrite, mais ne donne pas de détail sur les lésions anatomiques observées.

- HAMILTON : les cas N° 11-20 et 24 étaient porteurs d'une infection urinaire décelée cliniquement par l'étude du culot de centrifugation. Dans ces trois cas, il trouve des altérations histologiques de la région : abcès périnéphrétique droit (N° 24); infiltration extensive du parenchyme rénal par les cellules inflammatoires dans les deux autres cas (N° 11, 20).

- Dans tous les cas de BERNSTEIN, sauf le cas N°3, on trouve des lésions histologiques de pyélonéphrite aiguë.

Chez tous les enfants porteurs d'une pyélonéphrite, sauf le cas N°3, cet auteur trouve des bacilles gram-négatifs à l'examen histologique des reins.

Système nerveux : méninges

Dans les cas de méningite purulente, les lésions anatomiques sont évidentes. SILVERMAN signale l'association à un abcès du cerveau dans un cas : N° 15.

Des quatre enfants porteurs d'une réaction méningée lymphocytaire de sa série, un seul est mort, n° 7. Il n'est pas signalé si dans ce cas il existait des lésions des méninges à l'autopsie et à l'examen histologique.

BERNSTEIN, rappelons-le, signale dans 4 cas avoir trouvé une infiltration cellulaire des méninges à l'autopsie en dehors de toute méningite purulente. Il ne dit pas si dans ces cas on avait trouvé des modifications du L.C.R. ante-mortem. Ces quatre enfants, par ailleurs, étaient porteurs d'une pyélonéphrite.

POUMONS :

Les lésions sont des infiltrats pneumoniques, des pleurésies purulentes, un abcès pulmonaire (n° 15 de SILVERMAN). L'histologie ne présente aucun caractère particulier qui mérite discussion.

AUTRES LÉSIONS :

Infection ombilicale : n° 24 de SILVERMAN.

Phlébite de la veine ombilicale : n° 18 de SILVERMAN.

BERNSTEIN signale avoir trouvé fréquemment une infiltration inflammatoire de la rate, un certain degré d'involution du thymus, et des lésions inflammatoires du myocarde et du péricarde dans deux cas.

OBSERVATIONS

OBSERVATION Nº 1

Pascal V...

Est admis dans le Service du Professeur LAPLANE, le 15 Mars 1958, au 21ème jour de la vie, adressé par le Docteur DOUAY FRAIOLI de Draveil, pour ictère.

Sa mère a 23 ans et est en bonne santé ; B.W. négatif, pas d'antécédent de fausse-couche. Son père a 25 ans, a présenté une ostéomyélite à l'âge de 9 ans, il est actuellement bien portant, B.W. négatif.

Il s'agit d'un deuxième enfant; le premier a 2 ans, a eu un Leiner-Moussous dans les premiers mois de la vie.

La grossesse s'est déroulée normalement, pas d'albuminurie, pas d'ictère, pas d'injection intra-musculaire. On note seulement un état grippal ayant duré une journée au cours du septième mois.

L'accouchement était normal, à terme, spontané, la durée du travail n'est pas précisée, l'expulsion a duré 5 minutes. L'enfant a crié immédiatement. Poids de naissance : 3,600 gr., taille 51 cm. Les suites de couches ont été normales, non fébriles. Allaitement : lait sec Gallia demi-écrémé. La chute de poids initiale a atteint son maximum : 300 gr. au quatrième jour. Le poids est resté ensuite stationnaire, et depuis la sortie de la maternité, il n'a pas été pesé. Le cordon est tombé au dixième jour, la cicatrice est restée propre. Le cri était vigoureux. L'appétit était bon, les selles normales, deux par jour;

Le 12 Mars (18 jours), les selles sont de couleur verte, mais de consistance normale. Pascal a de la difficulté à boire, boit peu, ne rejette pas. La température aurait été normale. Le lendemain 13 Mars (19 jours), à 15 heures, sa mère le trouve rouge et chaud. La température est à 40°. Il émet une selle un peu pâteuse. Le médecin appelé trouve la gorge rouge, avec un peu de muguet. Les tympans sont normaux, l'auscultation pulmonaire normale. Il note l'existence d'un subictère conjonctival. Le traitement prescrit est le suivant : aspirine, eucalyptine, désinfection rhino-pharyngée, sirop de phénergan.

Le 14 Mars (20 jours), la température est à 38,8°, le matin, à 39° le soir. Pascal est fatigué, gémit, mais boit bien. L'ictère fonce, est net au visage, puis aux membres. Il est prescrit 250.000 unités de pénicilline I.M.

Le 15 Mars (21 jours), la température est à 38,8° le matin. L'ictère est franc. L'enfant est adressé dans le service du Professeur LAPLANE.

A l'examen à l'entrée (21 jours), le poids est de 3.275 gr. (poids de naissance : 3.700 gr.), la température est de 37,2°, l'enfant apparaît vigoureux et son état n'inspire pas d'inquiétude.

L'ictère est net mais léger ; les urines sont un peu foncées, les selles non décolorées.

Les téguments sont un peu pâles, mais les conjonctives bien colorées.

L'abdomen est souple, le foie est gros, déborde largement le rebord costal (5 cm. sur la ligne mamelonnaire). Il n'est pas dur, son bord inférieur n'est pas tranchant, sa surface est régulière. La rate est facilement perçue, débordant de 1 cm.

Les réflexes archaïques sont normaux, le reste de l'examen est tout-à-fait normal, il existe un petit intertrigo des plis inguinaux.

Des examens sont demandés. En attendant les résultats, un traitement par mycostatine et soins de bouche est entrepris contre le muguet buccal. Les jours suivants, l'état général reste bon, la température est toujours normale, chute de poids de 100 gr.

Le 17 Mars (24 jours), l'ictère paraît moins intense, les urines sont moins colorées, les selles très foncées. Pascal boit bien, mais est fatigué. La fontanelle est un peu déprimée, il existe un pli cutané discret et une cyanose péri-buccale.

Examens complémentaires :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 4.150.000
  G.B. : 26.200, dont . poly : 62 %
  . lympho : 14 %
  . mono : 23 %
  . Hb : 80 %

- Groupe sanguin : A Rh +, test de Coombs direct négatif.

- Hémoculture négative après 48 h.

- Examen des urines : présence de sels et de pigments biliaires.

- Culot urinaire : urines troubles, culot abondant ; hématies 2 à 3 par champ, quelques cellules épithéliales, très abondants leucocytes plus ou moins altérés, très abondants bacilles gram-négatifs à l'examen direct, identification : bacille pyocyanique. Ce bacille est résistant à tous les sulfamides et sensible à streptomycine et polymyxine, résistant aux autres antibiotiques.

- Bilan hépatique :
  . bilirubine totale : 58 mg.°/$_{oo}$ à prédominance conjuguée
  . protides totaux : 70 gr.°/$_{oo}$
  . lipides : 8 gr.°/$_{oo}$
  . cholestérol total : 1,88 gr.°/$_{oo}$
  . tests de floculation : thymol : 0,10
  kunkel : 0,12
  . urée : 1,35 gr.°/$_{oo}$
  . tests de coagulation : temps de Quick : 29 %
  prothrombine, proconvertine, proaccélérine : 100 % .

- L.C.R. : liquide clair ;
  éléments : 2,4/mm3
  albumine : 0,15 gr.°/$_{oo}$

Au total, l'hypothèse d'un ictère infectieux microbien apparaît la plus probable, du fait de l'intensité de la leucocytose et de la polynucléose, et de la pyurie à pyocyanique.

On commence un traitement par 0,15 gr. de chloramphénicol per os, et 0,15 gr. de Néomycine.

Le 18 Mars (25 jours), l'état est stationnaire, il n'y a pas de fièvre, le poids remonte lentement.

Dès que le résultat de l'antibiogramme pratiqué sur le bacille pyocyanique isolé des urines est connu, le traitement antibiotique est modifié : on supprime le chloramphénicol que l'on remplace par de la streptomycine I.M. : 0,15 gr.

L'évolution est alors tout-à-fait satisfaisante : le poids remonte rapidement, l'ictère diminue et disparaît le 26 Mars ; le foie n'est plus palpable à cette date. L'enfant boit bien. La pyurie sera lente à disparaître. Le 25 Mars (8ème jour du traitement) il n'y a plus de bacilles à l'examen direct, les cultures ne seront négatives que le 31 Mars (14ème jour du traitement). L'urée sanguine sera lente à revenir à la normale :

- 16 Mars : 1,35 gr.°/$_{oo}$
- 26 Mars : 1,03
- 15 Avril : 0,85
- 27 Mai : 0,60
- 19 Août : 0,35

L'enfant sort le 12 Avril. Une U.I.V., faite à distance de la maladie, est normale.

Il sera hospitalisé à nouveau pour une diarrhée avec déshydratation un mois plus tard. Au cours de ce nouveau séjour à l'hôpital, on ne remarque pas d'ictère, et les urines restent normales. Le 19 Août, il est revu à la consultation, va très bien, pèse 6.060 gr. Il a été perdu de vue depuis.

AU TOTAL :

Apparition au vingtième jour de la vie d'un ictère généralisé avec gros foie et pyurie à bacilles pyocyaniques, sans signes d'hémolyse, sans signe d'hépatite inflammatoire, sans signe de rétention. Plusieurs hémocultures sont restées négatives.

Le traitement antibiotique a amené une guérison rapide ; à noter la persistance pendant un certain temps d'une azotémie supérieure à la normale. Pas de malformation rénale évidente.

OBSERVATION Nº 2

Pascal B....

Est admis dans le Service du Professeur LAPLANE le 6 Novembre 1958, à l'âge de 15 jours, envoyé par le Docteur TRENTY, pour ictère apparu depuis le dixième jour de la vie et fonçant progressivement.

Sa mère, âgée de 26 ans, est en bonne santé, n'a jamais eu d'ictère, pas de fausse couche. Son père, âgé de 26 ans, est lui aussi bien portant. Trois enfants précèdent Pascal : un garçon âgé de 5 ans ½ ; une fille de 3 ans ½ ; une fille de 15 mois, suivie dans le service pour vomissements et convulsions. Ces trois enfants n'ont pas eu d'ictère néo-natal important.

La grossesse a été perturbée par des contractions apparues à partir du sixième mois. Pas d'ictère. Pas d'injection I.M.

L'accouchement, spontané, au terme de neuf mois, a été normal. L'enfant a crié immédiatement, le poids de naissance était de 3.030 gr. Il a été nourri au lait sec Pélargon. Les modalités des suites de couches sont inconnues ; l'enfant n'a pas été pesé depuis la naissance.

Jusqu'au 3 Novembre (11 jours), il va bien, a bon appétit, ses selles sont normales.

Le 3 Novembre (11 jours), la mère remarque que le corps et la figure de Pascal sont légèrement jaunes. Les urines ne sont pas foncées, les selles sont de couleur normale. La température n'est pas prise. Le comportement ne paraît pas modifié.

Le 6 Novembre (14 jours), la température est à 38,3° ; l'enfant est grognon, refuse ses biberons, mais ne vomit pas, n'a pas de diarrhée, ses selles restent normalement colorées. L'ictère a foncé depuis le début les urines tachent les couches. Il y aurait une perte de poids importante, mais on ne l'a pas pesé. Il est alors admis dans le Service du Professeur LAPLANE.

A l'examen lors de l'entrée :

Poids : 2.410 gr. 38° ; ictère intense, généralisé, jaune verdâtre, les selles sont un peu décolorées, les urines très foncées.

Il existe quelques signes de déshydratation commençante : les yeux sont un peu excavés, le pli cutané un peu marqué. La fontanelle n'est pas déprimée ; l'enfant est, par ailleurs, vif, bien conscient, le cri est vigoureux.

L'abdomen est souple, le foie facilement perçu, mesurant 4 cm. sur la ligne mamelonnaire, de consistance normale. La rate n'est pas sentie. Le reste de l'examen est normal, en particulier les réflexes archaïques sont tous retrouvés.

Après hémoculture, un traitement antibiotique est commencé sans retard : pénicilline 1 M. et streptomycine 0,15 gr. I.M. , tandis que d'autres examens complémentaires sont demandés en vue d'étayer le diagnostic. L'impression de départ est celle d'un ictère septicémique.

Les jours suivants, 7 et 8 Novembre, l'état semble s'améliorer : la température diminue, le poids augmente légèrement. Les selles sont blanches, les urines très colorées.

Examens complémentaires :

- Numération globulaire et formule sanguine :
  G.R. : 3.370.000 , Hb : 70 %
  G.B. : 25.800, dont . poly : 55 %
  . 1 métamyélocyte,
  . lympho : 29 %
  . monocytes : 7 %
  . réticulocytes : 1 p. 1.000
  Groupe A Rh +
- Hémoculture : souillée par un bacille gram + ;
- urines : sels et pigments biliaires en abondance ;

- Tests de coagulation : . temps de Quick : 40 %
  . prothrombine : 85 %
  . proconvertine : 85 %
  . proaccélérine : < 100 %
  . test de tolérance à l'héparine identique au témoin

- Cholestérol total : 1,27 gr.°/$_{oo}$

- selles : absence de stercobilinogène.

- bilirubine totale : 310 mg.°/$_{oo}$

Le diagnostic entre hépatite microbienne ou malformation des voies biliaires reste hésitant. Le traitement antibiotique est arrêté le 10 Novembre.

Ponction biopsie hépatique (17 Novembre 1958) : le fragment examiné est tout petit. Les hépatocytes situés autour des veines centro-lobulaires ont un cytoplasme un peu granuleux et clair. Les cellules de Küpfer sont normales. Pas de cholostase, pas de foyer nécrotique. Il n'y a pas d'espace porte dans le fragment. On n'observe aucun signe de sclérose dans les limites du prélèvement. Au total, il s'agit d'un fragment de foie dans les limites histologiques de la normale.

La température remonte les jours suivant l'arrêt du traitement antibiotique, atteignant 38°-38,2°. On assiste à une re prise de poids après une perfusion de 24 h. L'intensité de l'ictère diminue, mais l'état général est toujours mauvais, l'enfant reste déshydraté.

Le 14 Novembre (22 jours), un traitement antibiotique est repris : érythromycine : 0,20 gr. , sans influence sur la courbe thermique. Une perfusion intraveineuse est mise en route.

Le 17 Novembre (25 jours), on constate la matin quelques mouvements anormaux des membres supérieurs durant 2 à 3 minutes, l'enfant est inconscient pendant ces crises, puis pleure. De plus, il vomit tous ses biberons. Le soir, survient une crise convulsive généralisée ; elle est mise sur le compte d'une hyperhydratation, la prise de poids, sous l'influence de la perfusion et d'une transfusion de 60 cm3 de sang, est de 150 gr. depuis le matin. Cette crise cède sous gardénal et bromure de calcium.

Le 19 Novembre (27 jours), les convulsions reprennent, la température est variable, entre 36° et 38°. L'enfant paraît déshydraté, mais la fontanelle n'est pas déprimée, la langue est humide. Il n'y a aucun signe méningé clinique. Une ponction lombaire est cependant pratiquée : liquide purulent et jaune ; éléments incomptables : polynucléaires altérés : 90 % ; grandes cellules mononucléées de type monocytoïde. Très abondants bacilles gram-négatifs, colibacilles non agglutinés par les séruns de PASTEUR. Albumine : 4,80 gr. °/$_{oo}$. La culture de ce colibacille a montré qu'il était sensible à tous les sulfamides, résistant à la pénicilline et à l'érythromycine, sensible à strepto, chloramphénicol, sofranycine.

Un traitement antibiotique vigoureux est alors entrepris, par voie générale : streptomycine et chloramphénicol. Par voie I.R. soframycine et hydrocortisone.

Les ponctions lombaires du 20 et du 21 montrent des résultats identiques à la précédente. Malgré le traitement, la mort survient le 21 Novembre, au 18ème jour de la maladie, deux jours après la découverte de la méningite.

Autopsie :

Pratiquée le 22 Novembre 1958, dix heures après la mort (n° 136).

CONSTATATIONS MACROSCOPIQUES :

- Le foie : il est augmenté de volume, mou, très congestif. Il n'y a pas de microabcès, pas de pus dans la vésicule ni dans les voies biliaires extra-hépatiques qui paraissent normales. Pas d'adénopathie dans le pédicule hépatique.

- Poumons : normaux.

- Cavité péritonéale : normale.

- Surrénales : la médullaire paraît hémorragique.

- Cerveau : il est recouvert aussi bien à la base qu'au niveau du cortex d'une couënne purulente jaunâtre, sans fausse membrane. Les ventricules sont remplis de pus.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

- Foie : l'architecture générale du foie n'est pas modifiée.

Il existe des signes d'atteinte cellulaire des hépatocytes, localisés à la zone centro-lobulaire, où les cellules hépatiques paraissent clarifiées, leur noyau un peu pycnotique.

On observe un grand foyer non systématisé de nécrose. De forme allongée, il se trouve à cheval sur plusieurs lobules. Il est formé de trois zones concentriques :

. une zone centrale où la nécrose est totale,
. une zone intermédiaire où les noyaux ont disparu et le cytoplasme est hémogénéisé ;
. une zone périphérique constituant une sorte d'aréole et constituée de cellules rondes inflammatoires.

Il n'y a pas de thrombi biliaires dans les canalicules ; les cellules de Küpfer paraissent normales, les espaces portes sont normaux ; il n'y a pas de lésion de fibrose visible dans le fragment examiné. Les voies biliaires sont normales.

- Reins : On observe dans l'interstitium, aussi bien dans la corticale que dans la médullaire, mais de façon prédominante dans la corticale, de nombreux infiltrats de cellules inflammatoires. Il n'y a pas de foyer de nécrose, pas d'amas microbiens. Les tubes et les glomérules sont normaux. Les vaisseaux sont normaux.

- Pancréas : Dans une zone très limitée, on trouve un petit foyer de cellules inflammatoires mononucléées.

- Surrénales : On ne voit qu'une congestion discrète de la médullaire.

- Coeur : Normal.

EN CONCLUSION :

Cet ictère, apparu au dixième jour de la vie, avait fait discuter au début une malformation des voies biliaires, ou une hépatite microbienne. Mais il n'avait pas été possible d'en faire la preuve , l'hémoculture restant négative et le culot urinaire n'ayant pas été pratiqué. Il s'agissait, en fait, d'une infection à colibacilles, terminée par une méningite suppurée.

OBSERVATION Nº 3

Philippe L...

Est adressé par le Docteur CHENARD dans le Service du Professeur LAPLANE, le 13 Mars 1961, à l'âge de 17 jours, pour ictère apparu le matin même.

Il s'agit d'un premier enfant, il n'y a pas eu de fausse couche antérieurement.

La mère, âgée de 23 ans, est en bonne santé. Son père, âgé de 22 ans, est en bonne santé, groupe sanguin O Rh positif.

La grossesse s'est déroulée normalement, il n'y a pas eu de maladie fébrile ou éruptive, pas d'ictère, pas d'injection intra-musculaire.

L'accouchement était normal, à terme, spontané. Poids de naissance : 3.950 gr. l'enfant a crié immédiatement. Les modalités des suites de couches sont inconnues.

Philippe a été alimenté successivement au Léoniel, puis au Pélargon. L'ictère physiologique n'a pas été remarqué.

A l'âge de 10 jours, il pèse 3.850 gr., ensuite la courbe de poids n'est plus ascendante, il perd même un peu chaque jour.

Le 9 Mars (13 jours) apparaissent des vomissements abondants. Les selles sont normales, normalement colorées. L'enfant a bon appétit. La température n'est pas prise, mais il ne paraît pas fébrile. Les vomissements se répètent les jours suivants.

Le 13 Mars au matin (17 jours), la température est à 38°, le poids est de 3.700 gr. soit une perte de 60 gr. en trois jours, surtout l'enfant est ictérique.

Le Docteur CHENARD conseille alors l'hospitalisation.

A l'examen à l'entrée :

Poids : 3.660 gr. , taille 53 cm. P.C. : 36 cm. Garçon tonique, criant bien, vigoureux.

L'ictère est diffus, très net, cutanéo-muqueux, de couleur jaune citron. Les urines sont très colorées, les selles de couleur normale.

L'abdomen est un peu ballonné, le foie est largement perçu , mesure 8 cm. sur la ligne mamelonnaire, la rate est hypertrophiée, facilement palpable , l'ombilic est normal.

Il n'y a pas d'adénopathies, pas de signes hémorragiques, le reste de l'examen est tout-à-fait normal, en particulier il n'existe pas de signe méningé, les réflexes archaïques sont normaux.

La température est à 37,2° le matin, 37,8° le soir ; elle se maintiendra de la même façon pendant les trois premiers jours.

Un certain nombre d'examens est demandé pour préciser la nature de cet ictère, parmi lesquels une hémoculture et un examen d'urines.

Une perfusion intra-veineuse est mise en route le 14 Mars, ainsi qu'une petite transfusion, l'enfant ayant mal supporté les prises de sang nécessaires aux examens. Ce même jour, on commence un traitement antibiotique par colistine I.M., 300.000 U.

Le 15 Mars (19 jours), l'ictère est inchangé, la température est le matin à 37,5°. il existe une certaine pâleur. Le diagnostic porté est celui d'ictère lié à une infection bactérienne. Cliniquement, en effet, le début a été retardé par rapport à la naissance, il s'est fait de façon brutale, accompagné d'un petit mouvement fébrile et de troubles digestifs ; il existe un gros foie et une grosse rate. Ce diagnostic se trouve confirmé par les résultats des examens biologiques.

Examens complémentaires :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 4.180.000 ; Hb : 85 %
  G.B. : 20.800 , dont . polynucléaires : 80 %
  . lymphocytes : 17 %
  . monocytes : 3 %
  . réticulocytes : 0,5 %
  plaquettes : 95.000
  groupe O Rh +
  Pas d'agglutinines irrégulières.

- Culot urinaire : urines troubles, culot abondant, : hématies : 10 par champ, quelques cellules épithéliales, leucocytes très abondants, plus ou moins altérés, très abondants bacilles gram-négatifs. Culture : colibacilles non agglutinables par les sérums de PASTEUR.

- Hémoculture : positive. Escherichia Coli non agglutinable par les Sérums de PASTEUR.

- Etude de la résistance des germes isolés du sang et de l'urine : la sensibilité et la résistance sont les mêmes pour les deux germes.

- Urines foncées contenant en abondance des sels et des pigments biliaires. Pas de stercobilinogène fécal.

- Bilan hépatique :
  . bilirubine sanguine : totale 98 mg°/$_{oo}$
  directe : 62 mg.
  libre 36 .
  . protides totaux : 66,25 g.°/$_{oo}$; lipides : 7,8 gr.°/$_{oo}$
  cholestérol total : 1,55 gr.% estérifié : 0,63 ;
  rapport : 0,4.
  . thymol : au-dessous de 0,10 à la gamme d'albumine
  Kunkel : au-dessous de 0,15.
  . transaminases : G.P. : 30 ; G.O. : 20 Unités.

- Urée sanguine : 1,12 gr.°/$_{oo}$

- Tests de coagulation : Temps de Quick : 50 %
  Prothrombine : 75 %
  Proconvertine : 95 %
  Proaccélérine : 90 %
  TTH identique au témoin. Consommation de la prothrombine au-dessus de 65 %. Rétraction du caillot diminuée.

- L.C.R. : liquide jaune, éléments 10,4, albumine : 0,60 g.°/$_{oo}$ culture négative après 48 heures.

EVOLUTION :

Le 17 Mars (21 jours), la température se normalise ; après une chute de poids de 180 gr., la courbe remonte rapidement. L'ictère pâlit, la perfusion peut être arrêtée. Le traitement est complété avec du chloramphénicol 0,20 I.M. , le colibacille isolé du sang et de l'urine étant sensible à cet antibiotique. L'enfant est bien tonique, on décide de faire une P.B. du foie. Les résultats seront les suivants :

- Ponction-biopsie hépatique :

Les hépatocytes ont un aspect normal. Les cellules de Küpfer sont normales. Pas de pigment biliaire dans les cellules hépatiques. Au niveau d'un espace porte, on trouve un infiltrat de cellules mononucléées. Il n'y a pas de cholostase, pas de sclérose dans le fragment examiné.

Le 18 Mars, après trois jours de traitement antibiotique, l'ictère a pratiquement disparu. Le 19, bilirubine totale 12 mg., le 21 on ne trouve plus de pigments ni de sels biliaires dans les urines. L'urée sanguine revient à la normale :

- 14 Mars : 1,12 gr.°/$_{oo}$
- 17 Mars : 0,40
- 20 Mars : 0,55
- 25 Mars : 0,53
- 8 Avril : 0,35
- 20 Avril : 0,16

Les colibacilles disparaissent des urines le 20 Mars à l'examen direct et la culture est négative ; le 30 Mars, au quinzième jour de traitement, on ne trouve plus de pus dans les urines, le traitement antibiotique sera arrêté deux jours plus tard, sans que la maladie reprenne.

Philippe sort le 9 Avril, apyrétique, ayant pris 400 gr. depuis son entrée. Une U.I.V. montrera des cavités pyélocaliciellos et des voies excrétrices normales.

Il sera admis à nouveau dans le Service le 19 Avril, pour une poussée fébrile, des vomissements et une petite diarrhée; le culot urinaire et la ponction lombaire sont normaux, il n'y a pas de reprise de l'ictère. Le traitement symptomatique entraîne une guérison rapide. L'enfant est revu à la consultation un mois plus tard, en bonne santé ; il a été perdu de vue ensuite.

EN CONCLUSION :

Il s'agit d'une forme tout-à-fait typique d'infection bactérienne avec ictère.

Après quelques troubles digestifs sans spécificité, l'ictère apparaît au 17ème jour de la vie, s'accompagne d'un discret mouvement fébrile et d'une hépatosplénomégalie. L'état général reste bon.

L'hémoculture est positive, le culot urinaire met en évidence une pyurie à colibacilles, l'antibiogramme des souches isolées du sang et de l'urine montre que leur sensibilité aux divers antibiotiques est superposable.

Du point de vue biologique, cet ictère est du type à bilirubine directe prédominante.

La guérison de l'ictère et de l'infection urinaire a été spectaculaire, grâce à un traitement antibiotique commencé avant le résultat des examens complémentaires.

OBSERVATION Nº 4

Françoise S...

Est adressée par le Docteur DAI, à l'âge de 33 jours, pour ictère et déshydratation, dans le Service du Professeur LAPLANE, le 14 Janvier 1962.

Il s'agit d'un premier enfant.

La mère a 26 ans, est en bonne santé, groupe sanguin B Rh négatif. Le père a 30 ans et est en bonne santé.

La grossesse s'est déroulée normalement, il n'y a pas eu d'ictère, par d'injection intra-musculaire , pas de maladie fébrile.

L'accouchement s'est fait au terme dépassé de 12 jours, normal, spontané. L'enfant a crié après désobstruction, le poids de naissance est de 2.940 gr. On ne connaît pas de détail sur les suites de couches.

L'ictère physiologique est apparu au troisième jour, est disparu en trois jours. Le poids de naissance était repris au treizième jour, l'enfant prenait ensuite 250 à 300 gr. par semaine environ. Allaitement au sein pendant quinze jours, puis lait sec Nido. Il a présenté une rhinopharyngite quinze jours environ avant la maladie.

Le 24 Février au soir (31 jours)la température est à 39,6°. Le 25 Février, l'enfant est grognon, ne termine pas ses biberons, les selles sont normales. Poids : 3.990 gr. Le 26 (33 jours), température 38,5°; il est apparu un ictère franc, cutanéo-muqueux ; les urines tachent le linge, les selles sont moulées et foncées. Le médecin conseille alors l'hospitalisation immédiate.

A l'examen de l'entrée :

Température : 37,4°.

Il existe un ictère franc, généralisé, cutané et muqueux, de couleur jaune safran. Les selles sont colorées normalement, les urines ne sont pas foncées, mais troubles.

Des signes de déshydratation : il existe un pli cutané marqué, la fontanelle est un peu creuse, les lèvres sont sèches. La perte de poids est de 570 gr. depuis deux jours (+ de 10 %).

Le foie et la rate sont facilement palpés, paraissant un peu gros ; il existe du muguet buccal. L'ombilic est propre.

Il n'y a pas de signe méningé, mais l'enfant est en permanence en opisthotonos.

Les tympans sont normaux. On demande aussitôt : hémoculture, Numération-formule sanguine, culot urinaire, ponction lombaire, ainsi que les divers examens habituels en cas d'ictère chez le nouveau-né.

Devant l'état de gravité de l'enfant, on commence un traitement : perfusion intraveineuse, transfusion de 100 cc. de sang. Antibiothérapie : pénicilline 10 millions I.V., chloramphénicol : 0,15 gr. I.M.

Le 27 Février (34 jours), la température est redevenue normale. Prise de poids de 80 gr. L'ictère est plus intense que la veille : jaune orangé, flamboyant. L'examen clinique est identique, les réflexes archaïques (Moro et grasping) sont normaux.

Devant ce tableau : ictère avec signes d'anémie, hépato- et splénomégalie, hyperleucocytose et lymphocytose à la ponction lombaire, l'hypothèse d'un ictère bactérien est soulevée ; on adjoint au traitement de la streptomycine : 0,15 I.M., en attendant les résultats des examens demandés.

Le 28 Février (35 jours), dans la nuit, l'enfant fait une crise convulsive , à prédominance droite. La température est à 36,6°, le poids stationnaire.

Les résultats des divers examens complémentaires sont les suivants :

Examens complémentaires :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. 2.630.000 ; Hb 45 %
  G.B. : 23.000, dont . polynucléaires neutrophiles : 65 %
  . lymphocytes : 25 %
  . monocytes : 10 %
  Groupe sanguin : B Rh +
  Test de Coombs direct : négatif.

- Hémoculture positive à colibacille non agglutinable par les sérums de PASTEUR.

- Urines : foncées contenant des sels et des pigments biliaires. Culot urinaire : urines troubles, culot abondant, hématies 2 à 3 par champ, polynucléaires très abondants, très altérés. Quelques bacilles gram-négatifs à l'examen direct, culture : colibacilles non agglutinables par les sérums de PASTEUR.

- L'antibiogramme pratiqué sur les couches de colibacilles isolées du sang et de l'urine montre que la sensibilité des deux germes est sensiblement identique.

- Urée sanguine : 1,65 gr.°/$_{oo}$

- L.C.R. : 26,2 : liquide légèrement jaune, 16 éléments, quelques cellules mononucléées, quelques polynucléaires peu altérés. Albumine : 0,35 gr. °/$_{oo}$; sucre : 0,60 g.°/$_{oo}$; chlorures : 8,15 %.

- Bilan hépatique :
  . bilirubine totale : 187 mg.°/$_{oo}$
  libre : 9 mg.
  conjuguée : 178 mg.
  . protides : 57,5 °/$_{oo}$, dont . albumine : 39 %
  . α_1 : 9
  α_2 : 16
  β : 26
  γ : 10

. lipides totaux : 5,5 gr. °/₀₀ ; cholestérol total : 2,15 estérifié : 1,50 ; rapport : 0,69.
. transaminases : GO : 16 ; GP : 24 unités .
. tests de floculation : Kunkel : 0,20 ; Thymol : 0,10 à la gamme d'albumine.

- Tests de coagulation :
. plaquettes : 150.000 ;
. rétraction du caillot : nulle ;
. lyse : nulle.
. temps de Quick : 60 %
. prothrombine : 90 %
. proaccélérine : > 100 %
. proconvertine : 50 %
. consommation de la prothrombine nulle.
. TTH coagule comme le témoin.

Ces divers examens confirment l'infection grave à colibacilles. La survenue de convulsions fait craindre une méningite purulente et on pratique à nouveau , deux jours de suite, une ponction lombaire.

- L.C.R. du 27 Février : liquide jaune et hématique, 6.520 hématies ; 86 éléments, poly : 90% ; lympho : 2 ; cellules mononucléées : 8. Les éléments sont plus ou moins altérés, il n'y a pas de germe à l'examen direct ; la culture restera négative. Alb. : 13 g.

- L.C.R. du 28 Février : liquide légèrement jaune, contenant 2.900 hématies et 21 éléments.

Les jours suivants, l'ictère pâlit, mais les convulsions persistent, subintrantes, nécessitant la perfusion intraveineuse continue et de grosses doses de sédatifs. Toute alimentation per os est impossible.

A partir du 4 Mars, l'état général s'altère de façon catastrophique, l'enfant convulse en permanence , le teint est terreux, il existe un coma profond, l'ionogramme sanguin est très perturbé : Cl. 2,80 gr. ; Na : 2,80 gr. ; K : 2,2 mEq ; Δ_c - 0°48.

Le 5 Mars, deux tentatives de ponction lombaire sont suivies d'échec. L'ictère a disparu, les urines sont abondantes, claires. L'urée sanguine diminue, mais l'état général est de plus en plus mauvais et le décès survient dans la nuit au cours d'une crise convulsive.

Autopsie : (n° 336).

EXAMEN MACROSCOPIQUE :

- Crâne et cerveau : A l'ouverture de la boîte crânienne, on trouve dans la région pariétale gauche un caillot (8 cm. de long sur 3 de large). Il est allongé dans le sens longitudinal, son siège paraît être sous-dural. Extérieurement, on ne constate pas d'anomalie au niveau des sinus de la dure-mère, mais ils n'ont pas été disséqués systématiquement. Pas de signe en faveur d'une méningite purulente ou non. Sur le cerveau, en regard du caillot, on constate une zone, apparemment hémorragique, à topographie vasculaire, dont l'aspect évoque surtout une phlébite cérébrale. L'hypothèse d'une origine traumatique (ponction sous-durale blanche du même côté la veille de la mort) paraît peu probable.

- Autres viscères : L'examen macroscopique des autres viscères montre seulement une couleur du foie évoquant une cholostase. Pas de malformation des voies biliaires extra-hépatiques. Pas de malformation de l'appareil urinaire dans la partie supra-vésicale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

- Cerveau (Professeur LAPRESLE) Colorations : Nissl, Hématéine-éosine, trichrome de Masson. Dans le cortex et la substance blanche, on note la présence de quelques microfoyers avec nécrose tissulaire, prolifération gliale, présence d'éléments hématogènes et en particulier de polynucléaires partiellement altérés. Les leptoméninges sont infiltrées avec, là encore, des polynucléaires altérés.

  Diagnostic histologique : méningite purulente et micro-abcès parenchymateux.

- Foie : Les hépatocytes sont dans l'ensemble modifiés. Le cytoplasme est granuleux, clarifié et siège de microvacuoles probablement lipidiques. Les cellules de Küpfer sont discrètement hypertrophiées. Il existe des foyers de petite taille siégeant dans le lobule, sans systématisation particulière. A ce niveau, les hépatocytes sont nécrosés, dissociés par un infiltrat de cellules mononucléées. Il n'y a pas de signe de sclérose. Les espaces portes sont normaux. Pas de thrombi biliaires.

- Reins : Dans le tissu interstitiel, on trouve quelques zones de taille inégale, de forme variée , où le tissu interstitiel est le siège d'infiltrats cellulaires. Un certain nombre de tubes sont dilatés et bourrés de pus. Les glomérules sont normaux.

EN CONCLUSION :

Il s'agissait donc d'une infection à colibacilles, survenue à l'âge d'un mois et demi, dont la première manifestation a été un ictère et une poussée fébrile.

Il existait une infection urinaire évidente et une hémoculture positive.

La survenue de convulsions a fait soupçonner la méningite purulente, mais les ponctions lombaires itératives n'ont pas permis d'affirmer ce diagnostic avec certitude.

A l'autopsie, il existait de multiples abcès cérébraux, et des lésions histologiques de méningite purulente.

L'absence de réaction cellulaire à polynucléaires dans le L.C.R. est peut-être due à la précocité du traitement antibiotique, commencé dès le début de la maladie alors qu'il n'existait qu'une légère lymphocytose rachidienne.

La porte d'entrée est inconnue, il faut cependant retenir la post-maturité , la désobstruction et le poids modéré de l'enfant à la naissance.

OBSERVATION Nº 5

Minoun Fatiha A....

Est adressée le 11 Juin 1962, à l'âge de 15 jours, dans le Service du Professeur LAPLANE, pour un érythème fessier et un muguet buccal.

Il s'agit d'un premier enfant. La mère a présenté en 1961 une fausse couche de trois mois. Le père est en bonne santé.

La grossesse aurait été normale, sans maladie fébrile, il n'y a pas eu de prise de médicaments.

Accouchement normal spontané, à terme. Le poids de naissance était de 3.200 gr. , l'enfant a crié aussitôt, a été allaitée au sein pendant cinq jours, puis au lait Guigoz, du fait d'une infection mammaire.

Depuis l'accouchement, la maman est fatiguée. Elle a été envoyée en maison de repos, mais on ne possède aucun renseignement précis supplémentaire, en particulier au sujet de la courbe thermique.

Dès le troisième jour est apparu un érythème fessier, qui persiste depuis l'admission. Le 11 Juin 1962, le jour de l'admission (15 jours) . Poids : 3.500 gr., taille 50 cm., P.C. 34 cm. Il s'agit d'une enfant vivace, apyrétique, on note seulement un muguet buccal et un érythème fessier intense, avec des érosions cutanées.

L'examen cardio-pulmonaire est normal, l'examen neurologique de même. Il existe une fossette coxygienne dans le fond de laquelle s'ouvre une petite fistule, sans écoulement. Le chirurgien consulté conseillera l'intervention vers l'âge de 7-8 mois.

Le traitement est le suivant : soins locaux , bains de MnO4 K et antibiothérapie per os, pendant quelques jours ; tétracycline, polymyxine, ultra-levure.

La prise de poids est tout-à-fait satisfaisante, il n'y a pas de trouble digestif, mais la réparation cutanée est excessivement lente. Au bout d'un mois d'hospitalisation, les lésions persistent inchangées.

Le 8 Juillet (27 jours d'hospitalisation, 42ème jour de la vie), la courbe de poids, jusque là ascendante, se casse. Perte de 200 gr. en deux jours. Le 12 Juillet, apparaît de la fièvre : 37 ° le matin, 39° le soir. L'examen est tout-à-fait normal. La radiographie thoracique est normale.

Le 14 Juillet (48 jours), apparaît une teinte légèrement ictérique des téguments. On ne note aucune modification des urines ni des selles. A part le poids stationnaire et un discret ballonnement abdominal, l'examen est tout-à-fait normal. Elle est vive, a bon aspect, paraît peu malade.

Le lendemain, cet ictère est franc. Pensant à la possibilité d'une étiologie bactérienne, on demande un certain nombre d'examens dans ce sens : numération-formule sanguine, culot urinaire, ponction lombaire, ainsi que des examens explorant la fonction hépatique. Un traitement antibiotique vigoureux est aussitôt commencé : chloramphénicol I.M., 0,20 gr.

Les résultats des examens vont confirmer cette hypothèse :

Examens complémentaires :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 3.030.000 ; Hb : 60 %
  G.B. : 28.600, dont . 62 % de poly et
  . 17 % de lympho.
  . Mono : 21.

- Hémoculture : présence d'abondantes colonies de bacilles gram-négatifs. Culture : colibacilles n'agglutinant pas avec les sérums de PASTEUR.

- Urines : contiennent quelques sels biliaires mais pas de pigments. Culot urinaire : urines troubles, culot abondant, hématies 4 par champ ; cellules épithéliales abondantes, abondants

leucocytes très altérés, nombreux bacilles gram-négatifs à l'examen direct, culture : colibacilles.

- L'étude de la sensibilité aux divers antibiotiques de la souche de colibacilles isolée du sang et de l'urine montre que ces deux germes sont sensibles et résistent aux mêmes antibiotiques.

- Bilan hépatique :
  - bilirubine totale : 43 mg.°/$_{oo}$.
  - épreuves de floculation : thymol : 0,10
    kunkel : 0,25 à la gamme d'albumine.

- Urée sanguine : 0,45gr.°/$_{oo}$

- L.C.R. : liquide limpide, 7 éléments/mm3 tous lymphocytes. Alb. : 0,30 °/$_{oo}$; sucres : 0,68 °/$_{oo}$; chlorures :7,0 gr.°/$_{oo}$

L'antibiogramme pratiqué sur le colibacille isolé du sang et de l'urine montrant une sensibilité à la colistine, à la streptomycine et à la furadoïne, on remplace le chloramphénicol par ces antibiotiques. Colistine : 250.000 U I.M. ; Streptomycine : 0,15 gr. I.M. ; Furadoïne 1/2 comprimé per os.

Le 18 Juillet, (le lendemain du début de ce traitement) la température est redevenue normale. Elle le restera ultérieurement. En même temps, la courbe de poids remonte dès ce même jour et restera ascendante. L'ictère disparaît. Bilirubine totale 7 mg. le 25 Juillet. Sur le plan biologique, les colibacilles disparaissent à l'examen direct et à la culture des urines, le 23 Juillet (7ème jour du traitement). Le culot urinaire est normal, absence de pus le 6 Août. Une U.I.V. le 30 Juillet est normale.

L'enfant part alors en pouponnière pour parfaire sa convalescence ; elle a été perdue de vue par la suite.

EN CONCLUSION :

Il s'agit d'un exemple typique d'ictère infectieux bactérien du nourrisson.

Il survient chez un enfant traité depuis quelques jours pour une dermatose infectée.

Le rôle joué par cette infection cutanée comme porte d'entrée microbienne doit être discuté au même titre que l'infection mammaire de la mère ou une éventuelle infection génitale dont on n'a d'ailleurs aucune preuve.

Dans ce cas, la maladie était très fébrile, mais l'examen clinique ne mettait en évidence aucun signe d'infection évident. Ce n'est que l'hémoculture et l'examen des urines qui ont permis de faire la preuve de la bactériémie à colibacilles et de l'infection urinaire. La comparaison de la sensibilité des colibacilles trouvés dans le sang et les urines aux antibiotiques usuels montre qu'il s'agit très vraisemblablement du même germe . Il n'y a pas de malformation urinaire évidente comme point d'appel de cette infection.

Le traitement antibiotique adapté a permis une guérison spectaculaire de l'ictère et de l'infection urinaire.

OBSERVATION Nº 6

Jean-Luc B....

Est adressé dans le Service du Professeur LAPLANE le 17 Août 1963, au 22ème jour de la vie, par le Docteur WOITIER, pour un ictère ayant débuté le quinzième jour.

Sa mère a trente ans, est en bonne santé quoique se plaignant d'avoir le foie fragile. Elle n'a jamais eu d'ictère, pas de transfusion de sang, ni sérothérapie. Groupe sanguin O Rh positif, B.W. négatif. Son père a 27 ans. Il est bien portant, se plaignant lui aussi d'avoir le foie fragile. Groupe sanguin O Rh positif.

Jean-Luc est le premier enfant ; il n'y a pas eu de fausse couche. La grossesse a été normale. Pas de maladie fébrile.

Accouchement normal, spontané, à terme. Le travail a duré cinq heures, la durée de l'expulsion n'est pas précisée. On ne possède aucun renseignement sur les suites de couches. L'enfant a crié immédiatement ; poids de naissance : 2.980 gr.

La durée de l'ictère physiologique n'est pas notée. A la clinique, les urines tachaient le linge.

Il est nourri au Pélargon, boit bien, ses selles et ses urines sont normales. Il prend du poids de façon satisfaisante.

Le 12 Août (17 jours), survient un vomissement en jet. La mère trouve un subictère conjonctival, les urines sont un peu foncées, les selles sont normales.

Le Docteur WOITIER, consulté, conseille l'hospitalisation en cas d'aggravation et prescrit l'alimentation par le lait Prodiéton.

Le 14 Août (19 jours), la température est à 38°. L'ictère apparaît généralisé et très intense . L'enfant boit mal, mais ne vomit pas.

Le 16 Août (21 jours), la température n'est pas notée, mais l'ictère est toujours aussi intense ; un autre médecin consulté prescrit du calomel et 10 gouttes de Mexocine (déméthylchlortétracycline).

Le 17 Août (22 jours), devant la persistance de l'ictère, les parents se décident enfin à faire hospitaliser le bébé.

A l'examen, le 18 au matin (23 jours) : Poids 2.800 gr., taille : 52 cm., périmètre crânien : 35 cm. La température est à 36,8°.

Le teint de l'enfant est jaune citron diffus, les urines sont foncées, les selles sont normales.

L'abdomen est souple, le foie est palpable, débordant le rebord costal de 2 cm., la rate n'est pas perçue. L'ombilic est propre.

Le reste de l'examen est tout-à-fait normal, l'enfant paraît en bon état général et peu malade. Les examens usuels en pareil cas sont demandés.

Examens complémentaires :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 3.740.000
  G.B. : 13.800, dont . poly : 62 %
  . lympho : 30 %
  . mono : 8 %
  . Hb : 75 %
  . réticulocytes : 4,5 %
  plaquettes : 140.000
  groupe sanguin : O Rh +
  diamètre des hématies : 7,8 μ
  G6PD : 440 u/10^9 hématies (nle 272 u/10^9 hématies).

- Urines : présence de pigments biliaires, absence de sels.
  Pas d'urobiline. Urée sanguine : 0,90 gr.

- Pas de stercobilinogène dans les selles.

- Bilan hépatique :
  - bilirubine : libre 36 mg.
    monoconjuguée : 162 mg.
    di : 98 mg.
    totale : 296 mg.
  - protides totaux : 56 g°/$_{oo}$. Alb. : 54 % ; α_1 : 3 %
    α_2 : 15 % ; β : 15 % ; γ : 15 %.
  - lipides : 6,5 g.
  - cholestérol : T. 2,15 g. °/$_{oo}$; estérifié : 1,10 gr.
    rapport : 0,5.

- Tests de floculation : Popper : 4 u. Vernes : Thymol , 4 u. Vernes.
  - transaminases : GO : 24 ; GP : 12 unités.
  - fer sérique : 150 γ % cc.

- Tests de coagulation :
  - rétraction du caillot normale, lyse nulle ;
  - temps de Quick : 90 %
  - prothrombine : 90 %
  - proconvertine et fact. Stuart : 75 %
  - proaccélérine : 100 %
  - consommation de la prothrombine : 71 %.

- Recherche d'I.C.H. négative.

- Toxoplasmose : réactions négatives.

Devant l'aspect normal du bilan hépatique, et en attendant le résultat de la ponction-biopsie faite le 23 Août, on pense qu'il s'agit d'un ictère par malformation des voies biliaires. Mais l'ictère pâlit, la bilirubinémie diminue, 100 mg. le 26 Août, le foie n'est plus palpable, l'enfant reprend du poids.

L'examen de la ponction-biopsie hépatique montre que le fragment examiné est d'aspect normal. Il existe une discrète clarification du cytoplasme des hépatocytes dans la zone centro-lobulaire. Pas de stase biliaire. Pas d'espace porte visible. Pas de sclérose dans le territoire examiné.

L'amélioration clinique va durer jusqu'au 4 Septembre. Il faut alors constater que l'ébauche de guérison ne se poursuit pas. Les téguments et les muqueuses sont encore très jaunes, Jean-Luc a mauvais aspect et paraît fatigué.

La possibilité d'un ictère infectieux microbien est évoquée, malgré l'absence de fièvre, surtout par esprit de système et en tenant compte aussi de l'importance de la leucocytose du début. Dans cette optique, on fait un culot urinaire et une ponction lombaire. On a alors la surprise de trouver les résultats suivants :

- Ponction lombaire : L.C.R. 5 éléments mononucléés. Culture négative.

- Culot urinaire : urines troubles. Culot abondant : 3 à 4 hématies par champ, assez abondantes cellules épithéliales, leucocytes abondants très altérés, présence de bacilles gram-négatifs en abondance à l'examen direct, culture : bacille pyocyanique.

- Antibiogramme du pyocyanique isolé des urines : résistance totale à tous les sulfamides. Sensibilité à Néomycine et Humatin, sensibilité limite au chloramphénicol, résistance à tous les autres antibiotiques.

On est ainsi en présence d'une hépatite, avec ictère dont l'origine microbienne est certaine, du fait de l'existence d'un foyer d'infection urinaire à bacilles pyocyaniques.

Cette hypothèse va se trouver confirmée par l'évolution sous traitement antibiotique. Le 8 Septembre, dès que la pyurie est connue, celui-ci est commencé : colistine en perfusion intra-veineuse : 200.000 unités, colistine intra-musculaire 250.000 unités x 2, chloramphénicol per os : 0,12 gr. Après arrêt de la perfusion au bout de quelques jours, on ajoutera de la furadoïne per os.

Dès le 10 Septembre, soit au bout de deux jours de traitement, l'ictère a commencé à diminuer. L'aspect général est meilleur, le poids remonte. L'évolution ultérieure sera sans histoire. Le 16 Septembre, la bilirubinémie est de 37 mg., elle sera de 9 mg. le 25. La polynucléose sanguine, à 59 % le 6 Septembre, revient à 33 % le 10. Le 24 Septembre, les urines contiennent encore quelques polynucléaires et la culture est positive.

Le 25 Septembre, elle sera négative. L'urée sanguine reivent à la normale.

- Bilan hépatique 14 Septembre :
  - protides totaux : 58 gr.
  - lipides : 6,5 gr.
  - cholestérol : total : 2 gr.
    estérifié : 1,2
    rapport : 0,6
  - bilirubine libre : 6 mg.
  - mono : 5
  - di : 15
  - totale : 26 mg.°/$_{oo}$

- Tests de floculation : Popper 3 ; Thymol : 13 u.Vernes. Transaminases : GO 20 ; GP 20 unités. Fer sérique : 69 γ % cc. Urée sanguine : 0,45.

Une urographie intra-veineuse, faite le 20 Septembre est normale. Il n'y a aucune anomalie visible des voies excrétrices.

AU TOTAL :

Apparition au quinzième jour de la vie d'un ictère franc, devenant rapidement très intense.

Cet ictère se caractérise cliniquement par l'absence de signes associés (pas de fièvre, pas de splénomégalie, hépatomégalie modérée) et biologiquement par une bilirubinémie essentiellement conjuguée. Les tests hépatiques sont normaux, il y a un certain degré d'anémie.

L'hypothèse d'une malformation biliaire, d'abord soulevée, a été infirmée par la ponction-biopsie hépatique. Après quelques jours, on assiste à une régression spontanée mais incomplète de l'ictère. On a alors la surprise de découvrir par l'étude systématique du culot urinaire une infection à bacilles pyocyaniques.

Le succès du traitement antibiotique est un argument supplémentaire en faveur de l'origine microbienne de cet ictère.

— OBSERVATION Nº 7 —

Loïc C...

Né le 18 Mars 1964, est adressé le 1er Juillet 1964, à l'âge de 3 mois ½, dans le Service du Professeur LAPLANE, par le Docteur DESIGNOLLE, de l'hôpital de Beauvais, pour ictère.

Son père et sa mère sont en bonne santé.

Loïc est le dixième de la fratrie. L'un des enfants est décédé en bas-âge d'une infection respiratoire. Les autres sont en bonne santé.

La grossesse, gémellaire, a été normale ; il n'y a pas eu de maladie infectieuse, pas de prise de médicaments, pas d'injection, pas d'ictère.

L'accouchement a eu lieu à domicile, il semble s'être déroulé normalement, ainsi que les suites de couches, mais on ne possède aucun détail à ce sujet.

Le poids de naissance est de 2.000 gr., celui du jumeau est inconnu.

L'allaitement est débuté au lait maternel, mais l'enfant doit être hospitalisé au huitième jour, la mère n'ayant pas suffisamment de lait pour nourrir deux enfants. Admis à l'hôpital de Soissons, Service du Docteur FERRAND, à l'âge de huit jours, il pèse alors 2,130 gr. L'ictère était encore présent à l'entrée, discret, il disparaît ensuite dans les délais normaux. Allaitement : lait maternel, puis Pélargon. Il sort du Centre de Prématurés le 30 Avril, à l'âge de 43 jours, en bon état, pesant 2.850 gr.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Au début du mois de Juin, à l'âge de deux mois et demi, apparaît une infection rhinopharyngée. L'enfant boit moins bien ses biberons, s'étrangle en buvant, présente des reflux fréquents de lait par le nez. Le nez paraît très encombré. Un écoulement auriculaire spontané aurait duré pendant une huitaine de jours. La température est à 37,5° - 38°.

Aux environs de 8 Juin, soit environ huit à dix jours après le début de cette maladie, apparaît l'ictère. Il était modéré, les urines foncées tachaient le linge.

Aucun traitement n'a été administré pendant la période pré-ictérique.

Le 23 Juin, au quinzième jour de l'ictère, l'enfant est hospitalisé à Beauvais.

A l'examen (Docteur DESIGNOLLE), l'ictère est assez léger, mais indiscutable. Les urines sont foncées, les selles décolorées le premier jour, seront par la suite de coloration normale. Le foie et la rate ne sont pas palpables, le reste de l'examen est normal. Il semble exister des difficultés de déglutition, rendant l'alimentation difficile. La température est à 38°.

Un certain nombre d'examens est demandé :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 3.730.000
  G.B. : 51.600 , dont . poly : 61 %
  , lympho : 25 %
  . mono : 12
  . métamyélo : 2
  Groupe sanguin : O Rh + ; Hb 54 %

- Urines : présence de pigments biliaires, absence de sels biliaires et d'urobiline. Albumine : 0,60 gr.°/$_{oo}$. Culot urinaire : rares cristaux de phosphates. Rares cylindres hyalins. Nombreux polynucléaires plus ou moins altérés. Trace de pus. Quelques hématies. Absence de germes à l'examen direct et à la culture.

- L.C.R. : liquide limpide, éléments : 2,6/mm3. 312 hématies. Absence de germes à l'examen direct et à la culture.

- Bilan hépatique :
  . bilirubine totale : traces,
  libre : 0
  . protides : 56 g. °/$_{oo}$
  . cholestérol : total : 2,45
  estérifié : 1,70
  rapport : 0,69

. transaminases : GP 12 unités.

- Urée sanguine : 0,50 - Prothrombine : 50 %.

Devant la présence d'une pyurie et de signes d'infection à la numération-formule sanguine, un traitement antibiotique intense est entrepris : Flabelline, pénicilline, streptomycine.

Sous l'influence de ce traitement, l'état général s'améliore rapidement. En 48 heures, la température revient à la normale, l'ictère pâlit, l'enfant paraît beaucoup mieux. Mais l'apparition d'une splénomégalie importante fait adresser l'enfant dans le Service du Professeur LAPLANE pour examens complémentaires.

A l'examen à l'entrée :

3 mois ½ environ ; poids : 4.500 gr; taille : 49 cm. périmètre crânien : 36,5 cm. , température 37°.

Le garçon paraît en bon état général, vigoureux, on remarque seulement une certaine pâleur, et une teinte discrètement ictérique des conjonctives.

Le foie et la rate sont palpables, mais ne paraissent pas être de très gros volume, le reste de l'examen est tout-à-fait normal.

Les résultats des examens complémentaires pratiqués dans le service sont les suivants :

- Numération-formule sanguine :

G.R. : 2.600.000

G.B. : 25.800, dont . poly : 30 %
. lympho : 46 %
. mono : 9
. Hb : 45 %
. réticulocytes : 1,1 %
. myélo : 6 %
. métamyélo : 10 %
. plasmocytes : 1

. normoblastes : 4
. plaquettes : 221.000

- Urines : colorées, absence de sels et de pigments biliaires. Culot abondant : abondantes cellules épithéliales, rares hématies, quelques cristaux d'urates, pas de germes visibles à l'examen direct ni à la culture.

- Prélèvement de nez : abondants leucocytes altérés, quelques bacilles gram-négatifs, culture pure de bacille pyocyanique. Absence de Listéria. Antibiogramme pratiqué sur la souche de pyocyanique : sensible à la streptomycine, néomycine, colistine ; résistant aux autres antibiotiques et aux sulfamides.

- Bilan hépatique :
  . bilirubine libre : 5 mg.°/$_{oo}$
  mono :12
  di :26
  totale :43 mg.°/$_{oo}$
  . protides : 57 gr.°/$_{oo}$
  . lipides : 7 gr.
  . cholestérol : total : 2 g.
  estérifié : 1,4
  rapport : 0,7
  . test de floculation : Popper : II ; thymol : 23 unités Vernes
  . transaminases : GO 140 ; GP : 50 unités.

- Urée sanguine : 0,15

- Tests de coagulation :
  . plaquettes : 270.000
  . rétraction du caillot : normale,
  . lyse : nulle
  . temps de Quick : 100 %
  . prothrombine : 85 %
  . proconvertine : 100 %
  . proaccélérine : 100 %
  . consommation de la prothrombine : 55 %
  . temps de Howell : 1'30 comme le témoin.
  . facteur de stabilisation de la fibrine normal .

- Tests sérologiques :
  . toxoplasmose : négatif ;
  . B.W. : négatif

. Paul et Bunnel : négatif
Recherche de cellules à ~~inclusions cytomégaliques~~ dans les urines : négative.

- Recherches de virus : négatives.

- U.I.V. : 22 Juillet 1964 - secrétion précoce et bonne des deux côtés. Il existe un rein de chaque côté, avec un bassinet bifide à gauche. Les cavités excrétrices sont un peu plus larges qu'à droite. Urotères fins.

La présence d'une infection rhinopharyngée à bacilles pyocyaniques et d'une leucocytose à polynucléaires font penser qu'il s'agit très vraisemblablement d'une hépatite à bacille pyocyanique, la porte d'entrée étant le rhinopharynx. On commence un traitement antibiotique par Colistine I.M., antibiotique auquel le germe se révèle être sensible.

L'évolution sera très favorable : la température reste normale, l'appétit est bon, l'ictère très pâle lors de l'admission continue à s'éclaircir et disparaîtra en quelques jours. La courbe de poids est très modérément ascendante, pendant les premiers jours ; ceci tient peut-être au fait qu'un certain nombre d'explorations métaboliques avaient été entreprises devant la découverte d'une méliturie à plusieurs examens successifs. Cette méliturie disparaîtra rapidement et dès la fin des explorations le poids augmente rapidement. L'enfant sort guéri du Service le 29 Juillet, en très bonne santé, pesant 4.700 gr.

EN CONCLUSION :

Il semble qu'il s'agisse d'une hépatite infectieuse microbienne, due à un bacille pyocyanique.

Le point de départ a été rhinopharyngé. Il s'est produit certainement à un certain moment de l'évolution une diffusion microbienne sanguine comme en témoigne la présence d'une pyurie. L'hémoculture et l'uroculture sont restées négatives, du fait du traitement très précoce. Il faut noter que le séro-diagnostic vis-à-vis du bacille pyocyanique est resté négatif.

La guérison de l'infection rhinopharyngée, de l'ictère et de la pyurie est survenue très rapidement, sous l'influence d'un traitement commencé précocement, par un antibiotique auquel ce germe, par chance, était sensible.

— OBSERVATION Nº 8 —

Thierry G....

Est adressé au Docteur SERINGE par le centre hospitalier de Fontainebleau, le 20 Juillet 1964, à l'âge de 23 jours, pour un ictère apparu au 14ème jour de la vie.

Sa mère est âgée de 31 ans, de nationalité française. Groupe sanguin A Rh positif, B.W. négatif. Le père est âgé de 28 ans, de nationalité française, mais né de parents italiens. Groupe sanguin A Rh positif, B.W. négatif.

Thierry est le fruit de la quatrième grossesse. Lors de la première, en 1960, l'enfant est mort à la 3ème heure, circulaire du cordon. En 1961, naît un garçon bien portant. L'année suivante, fausse couche provoquée au quatrième mois.

La grossesse a été normale, il n'y a pas eu de maladie infectieuse, pas d'éruption, pas de prise de médicaments.

L'accouchement est survenu à terme, spontané, normal. Poids de naissance : 4.380 gr. ; l'enfant a crié immédiatement, n'a pas été ranimé, mais est resté cyanosé pendant 48 heures. On ne possède pas de détail sur les suites de couches.

Allaitement : lait Nestlé Mont-Blanc. Il aurait reçu à la clinique un sédatif pour le faire dormir, composé d'hydrate de chloral et de bromure de calcium.

Jusqu'au début de la maladie, la prise de poids n'est pas connue. Le 11 Juillet (14ème jour), il va très bien, son teint est rosé, il est actif et bien éveillé. Le 12 Juillet (15 jours), au réveil, la mère lui trouve un teint jaune, très intense. Le médecin est appelé le 13 ; il n'est prescrit aucun traitement. Pendant toute une semaine (du 13 au 20 Juillet), l'ictère s'intensifie. La température est prise mais n'est pas notée ; elle n'aurait jamais dépassé 37,6°. Les selles sont normales, les urines très foncées. Il n'y a pas de vomissement, ni de diarrhée ; cependant, l'appétit diminue et il s'amorce une perte de poids visible, mais non chiffrée, car il n'a pas été pesé.

Le 20 Juillet (23 jours, 8ème jour de la maladie), on décide une hospitalisation à l'hôpital de Fontainebleau. L'enfant est aussitôt transféré à Paris, aux Enfants-Malades, dans le Service du Docteur SERINGE, l'intensité de l'ictère et une bilirubinémie à 200 mg. faisant craindre qu'une exsanguino-transfusion soit nécessaire de façon urgente.

A l'examen à l'entrée :

Le poids est de 3.325 gr. (poids de naissance : 4.380 gr.) , température 37,4°.

Plusieurs éléments sont frappants :

- l'ictère est très intense, diffus, jaune safran, les urines sont très foncées, presque vertes, rares et surtout troubles, laissant un dépôt très épais, manifestement purulent. Les selles sont normales.

- Il existe une déshydratation assez marquée, mais moins intense que ce qu'on pourrait supposer en comparant le poids actuel et le poids de naissance (perte de poids : 1 kg.)

- L'abdomen est tendu ; il existe une énorme hépatomégalie, ferme, indolore, le foie déborde le rebord costal de quatre travers de doigts, atteignant presque l'ombilic. La rate, elle aussi, est très volumineuse, ne remonte pas sous les côtes à la palpation. Il n'y a pas de circulation collatérale, pas d'ascite.

On ne note pas de signes méningés, mais il existe une hypertonie diffuse et symétrique des membres.

L'enfant est très fatigué, le cri est plaintif et faible, les réflexes archaïques ne sont pas tout retrouvés, marche = 0.

Au total, ictère très intense durant depuis huit jours, apparu au quinzième jour de la vie, s'accompagnant de signes d'infection urinaire quasi évidente.

Les quelques examens complémentaires demandés aussitôt donneront les résultats suivants :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 3.440.000
  G.B. : 28.600, dont . poly : 72 %
  . lympho : 15 %
  . mono : 9 %
  . métamyélo : 3 %
  . myélo : 1 %
  . Hb : 74 %
  . réticulocytes : < 1 %
  Groupe sanguin : A Rh +.

- Urines : abondance de pigments biliaires, pas de sels. Culot : urines troubles, d'aspect purulent. Innombrables hématies et leucocytes ; à l'examen direct, il existe de très nombreux bacilles gram-négatifs : culture : escherichia coli.

- bilan hépatique :
  . bilirubine totale : 420 mg°/$_{oo}$
  conjuguée : 410 mg.
  . protides : 60 gr.°/$_{oo}$
  . cholestérol total : 2,08 g.°/$_{oo}$
  . test de floculation : Hanger 0
  Thymol 4
  Popper 6 U.V.

- Urée sanguine à 3,20 gr.°/$_{oo}$ - glycémie : 0,89 gr.°/$_{oo}$

Sans attendre tous les résultats, dès que la preuve de l'infection urinaire massive, à colibacilles, est faite, un traitement intensif est mis en route : perfusion intraveineuse de sérum glucosé et d'électrolytes pour lutter contre la déshydratation et pour véhiculer les antibiotiques : pénicilline 10 millions d'unités, Colistine : 500.000 unités, chloramphénicol : 0,20 gr.

Dans la nuit du 21 au 22 Juillet, survient un syndrome hémorragique diffus et l'enfant meurt en quelques heures, avant qu'on ait pu faire une injection de PPSB.

Autopsie :

AP 812 - S 14 le 22 Juillet 1964, à 11 h, 8 heures après la mort. Docteur WATCHI.

- Crâne : Les téguments sont jaune canari. Les méninges sont congestives. Il n'existe pas de liquide en excès dans les espaces méningés. Le cerveau est congestif. Les sinus ne sont pas thrombosés. Il n'existe pas d'anomalie artérielle évidente au niveau de l'encéphale.

- Thorax : Les plèvres sont saines. Le péricarde est sain. Le carrefour aéro-digestif , la trachée, l'oesophage sont congestifs. Les poumons sont discrètement congestifs, et ceci de façon diffuse. Il n'existe aucun foyer de condensation, aucun foyer de suppuration. Le coeur est de volume normal, il est également normal à la dissection.

- Abdomen : Ombilic normal. Il existe une lame de liquide citrin dans le péritoine. Le foie pèse 200 gr. (poids normal à trois mois : 125 gr.) . Il est verdâtre . Il n'existe aucun foyer suppuré. Il a une surface lisse, il est ferme, à la dissection, il apparaît également verdâtre.

  Les voies biliaires sont perméables. La vésicule biliaire n'est pas distendue. Elle contient une bile qui semble un peu louche. Prélèvement pour examen bactériologique : résultat négatif. Le pancréas est normal. La rate est normale, pèse 15 gr. L'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléon, le colon et l'appendice sont normaux.

- Organes rétro-péritonéaux - Petit bassin : Les surrénales sont normales. Les reins sont gros, ils pèsent chacun 40 gr. (poids normal à cet âge : 15 gr.) , ils sont congestifs, ponctués de taches ecchymotiques en superficie. A la section, la congestion est diffuse dans la corticale et la médullaire avec des traînées et des ponctuations blanchâtres qui signent, semble-t-il, un processus suppuré.

  Prélèvement pour examen bactériologique. Ce prélèvement met en évidence la présence de colibacilles.

  Les cavités pyélo-caliciellles sont congestives, mais ne sont pas distendues. Les uretères ne sont pas distendus, ils sont perméables. La vessie n'est pas distendue, elle contient un peu d'urine louche. La prostate, le testicule droit sont normaux.

Conclusion :

Il s'agit d'une pyélo-néphrite bilatérale vraisemblable sans obstacles apparents des voies urinaires. Cette constatation rend très vraisemblable le diagnostic d'ictère septicémique. Il n'a pas été constaté d'abcès en dehors des reins. Le prélèvement virologique pratiqué au niveau du foie est négatif. Le prélèvement de bile ne met pas en évidence de colibacille.

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE :

- La thyroïde : est normale.

- Le thymus : est involué et l'on distingue mal la partie corticale périphérique de la médullaire, car il existe une régression lymphoïde marquée. On note la présence de nombreux corpuscules de Hassal. Il n'existe pas de calcification hassalienne.

- Le coeur est normal.

- Les poumons : sont le siège d'une congestion septale diffuse, il n'existe pas d'anomalie bronchique, il n'existe pas d'alvéolite ni de foyer suppuré intra-pulmonaire. Les artères et les veines pulmonaires sont normales, on ne note pas de thrombose.

- Le foie :présente des altérations relativement modérées. En effet, l'architecture lobulaire est parfaitement conservée. Les espaces portes sont normaux à part dans quelques-uns d'entre eux la présence de quelques polynucléaires non altérés. Les canalicules biliaires sont parfaitement conservés et ne contiennent pas de thrombi-biliaire. L'artère hépatique et la veine porte sont normales. La veine sus-hépatique est également normale. Les quelques anomalies constatées siègent dans le lobule. Les hépatocytes sont, en règle, de morphologie normale et non dégranulés. Il n'existe pas de micro-vacuolisation. Les noyaux sont normaux. Nulle part existe de nécrose hépatocytaire . On note la présence d'une petite cholostase intra-hépatocytaire avec de petits dépôts pigmentaires à ce niveau avec de rares thrombi biliaires dans les capillicules (STEIN). Par ailleurs, le fait dominant est l'existence d'une hypertrophie avec hyperplasie Küpférienne . Les cellules de Küpfer sont

très volumineuses et ont un cytoplasme très acidophile qui semble signer une rétention de pigment hémoglobinique. Certaines cellules de Küpfer sont binucléées. Les capillaires sinusoïdes discrètement distendus contiennent d'assez nombreux polynucléaires non altérés. Enfin, il existe un tatouage important par du pigment ocre d'origine ferrique, des hépatocytes et des cellules de Küpffer. (TIRMANN et SCHMELTZER).

En résumé : altérations hépatiques très modérées, discrète rétention pigmentaire intra-hépatocytaire et dans les cellules de Küpffer ; la présence de fer à la coloration de Tirmann et Schmeltzer peut être considérée comme quasi normale étant donné le jeune âge.

- La rate : est de structure normale, il existe de nombreux polynucléaires dans les sinus de la pulpe rouge. De nombreuses cellules réticulaires sont tatouées par du pigment ferrique (Tirmann et Schmeltzer).

- Le pancréas : est le siège d'une discrète stase acineuse avec atrophie exocrine. Par ailleurs, il n'existe pas d'anomalie du pancréas, les ganglions péri-pancréatiques sont normaux.

- Le duodénum, l'iléon : sont normaux.

- Les surrénales sont normales.

- Les reins : présentent des altérations très importantes diffuses n'épargnant aucune plage du parenchyme. Il existe des infiltrats polynucléaires diffus du tissu interstitiel, avec quelques micro-abcès. On note la présence de cylindres granuleux constitués en majorité de polynucléaires dans pratiquement tous les tubes du parenchyme rénal. Quelques micro-abcès sont centrés par des bacilles gram-négatifs. Les vaisseaux du rein ne présentent pas de lésions, il n'existe pas de thrombose. Les glomérules, quand ils ne sont pas détruits par le processus suppuratif, apparaissent normaux. Cette image est celle d'une pyélo-néphrite diffuse. Les uretères sont normaux. La vessie est normale. L'épididyme, le testicule droit, le psoas, la peau, la mœlle sternale, sont normaux.

EN CONCLUSION :

Ictère apparu au quatorzième jour de la vie, rapidement intense, sans fièvre et négligé pendant neuf jours. Cet ictère, de type à bilirubine conjuguée prédominante et très importante (410 mg.), s'accompagnait d'une pyurie à colibacilles. Le décès est survenu en 24 heures, lors d'une aggravation subite de l'état général. Les lésions histologiques hépatiques sont minimes. Au niveau du rein, on constate des lésions de pyélonéphrite bilatérales. Aucune malformation de l'appareil urinaire n'a été observée.

OBSERVATION Nº 9

Philippe R...

Né le 30 Juin 1963, est adressé le 22 Juillet 1963, à l'âge de 22 jours, dans le Service du Professeur MALLET, pour ictère durant depuis huit jours.

Sa mère est âgée de 28 ans, en bonne santé, groupe sanguin A Rh positif, elle n'a jamais subi de transfusion sanguine. Son père est âgé de 28 ans, en bonne santé, groupe sanguin O Rh négatif. Philippe est le premier enfant, il n'y a pas eu de fausse couche antérieurement.

La grossesse s'est déroulée normalement, pas de maladie infectieuse, pas d'ictère. Aucune prise de médicaments.

L'accouchement est survenu à terme, spontanément, sans complication. On ne possède aucun renseignement concernant la durée du travail ni les suites de couches. Poids de naissance : 3.150 gr. l'enfant a crié immédiatement, l'élevage n'a donné aucun souci dans les premiers jours. Allaitement artificiel au lait Alma demi-écrémé. Le dixième jour, l'enfant a repris son poids de naissance. L'ictère physiologique n'a pas été remarqué.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

A l'âge de 15 jours, le 13 Juillet, l'enfant perd l'appétit, refuse ses biberons, vomit plusieurs fois de suite. La mère lui trouve un teint jaune, prédominant au niveau des conjonctives. Les selles restent colorées, les urines sont foncées, la température n'est pas notée. La courbe de poids se casse et en huit jours, l'enfant perd 150 gr.

A l'entrée dans le Service du Professeur MALLET, 22 jours, poids : 2,900 gr. ; taille : 47,5 cm. ; température : 37,6°. L'enfant paraît vif, bon cri, bon tonus, pas de déshydratation.

L'ictère est franc, mais pas très intense, diffus cutané et muqueux ; on est frappé par une pâleur importante. L'abdomen est ballonné, tendu, on palpe facilement le foie qui déborde les côtes de deux travers de doigts, la rate n'est pas perçue. L'examen cardio-pulmonaire est normal, les réflexes archaïques sont présents, la bouche est propre, la langue recouverte d'un enduit blanchâtre, l'ombilic est cicatrisé. Un bilan biologique est demandé pour éclaircir l'étiologie de cet ictère.

Examens complémentaires :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 3.240.000
  G.B. : 8.000, dont ; poly : 37 %
  . lympho : 51 %
  . mono : 12 %
  . réticulocytes : 1,2
  . plaquettes : 140.000
  Groupe sanguin : O Rh -
  Hémoculture négative sur tube de Reilly seulement.

- Bilan hépatique :
  . bilirubine totale : 105 mg.°/$_{oo}$
  . protides : 51 °/$_{oo}$
  . albumine : 55 % ; α_1 1,10 % ; α_2 17 % ; β 9 % ; γ 9%.
  Tests de floculation : céphaline : 0
  Kunkel : 2 U.V.
  Thymol : 2 U.V.
  . transaminases : GO 57 ; GP 41 unités.

- Urines : présence de pigments biliaires et d'urobiline, absence de sels biliaires. Culot urinaire : urines purulentes. Culot abondant, très nombreux polynucléaires altérés, assez nombreuses cellules rondes, rares hématies. Nombreux bacilles gram-négatifs à l'examen direct ; culture : colibacilles.

  Antibiogramme pratiqué sur la souche : bacille sensible aux sulfamides et à streptomycine, chloramphénicol, sofamycine, néomycine, Kanamycine, résistant aux autres antibiotiques.

- Selles : stercobilinogène : 2,5 mg. %.

- Ionogramme sanguin : hématocrite : 30 % ; Cl : 112 mEq ; Na : 144 mEq ; K : 7,4 mEq ; RA : 19 mEq ; protides : 17 mEq.

- Urée sanguine : 1,90 gr.°/$_{oo}$

- Tests sérologiques : toxoplasmose négatif, présence d'anticorps transmis par la mère.

Au total, ictère avec bilirubinémie à prédominance directe, sans signes d'atteinte hépatocellulaire, anémie, pyurie à colibacilles, élévation importante de l'urée sanguine et du potassium.

Le diagnostic porté est celui d'hépatonéphrite à colibacilles, dans le cadre d'une infection diffuse due à ce germe. Une hémoculture est faite, elle restera négative.

La recherche d'un foyer infectieux péritonéal s'avère négative, il n'est pas fait de ponction lombaire. Un traitement antibiotique vigoureux est aussitôt institué, par perfusion intraveineuse, associant pénicilline, streptomycine, colistine, le germe isolé dans les urines étant sensible à ces deux derniers antibiotiques.

Le lendemain, l'état général est bon, la diurèse satisfaisante. Les jours suivants, l'état s'aggrave et devient très inquiétant. Hypothermie à 35,5°-36°, adynamie profonde, obligeant à une alimentation à la sonde par gavage. Du point de vue biologique, l'urée sanguine reste élevée, on assiste à une chute du K sanguin, à 3 puis 2,6 mEq, avec alcalose à plus de 30 mEq de R.A. L'élimination uréique urinaire reste basse, aux alentours de 2,50 gr/l. pour une diurèse de 100 à 300 cc. Cette alcalose avec hypokaliémie disparaîtra rapidement par adjonction à la perfusion d'une dose de K quotidienne.

L'ictère pâlit de jour en jour.

Le 31 Juillet, au huitième jour de la perfusion intra-veineuse, survient une crise convulsive que l'on pense être due à une hyperhydratation ; l'enfant avait pris 200 gr. de poids dans la journée, la diurèse était basse, 100 cc. seulement.

L'amélioration de l'état infectieux étant bonne, on décide de cesser les perfusions intraveineuses et de continuer le traitement par voie I.M. L'ictère a complètement disparu. L'amélioration se poursuit. La température revient à la normale. La courbe de poids, après une chute modérée, liée à l'arrêt de l'apport hydrique par voie veineuse, remonte rapidement ; l'état général est transformé, l'enfant est gai et souriant. L'hémogramme se normalise. Les urines sont normales et stériles le 1er Août, au neuvième jour du traitement. Mais l'azotémie reste élevée et ne diminue que très lentement. Une U.I.V. sera normale, ne mettant en évidence aucune malformation réno-urétérale.

La sortie est décidée le 27 Août 1963, l'enfant pèse alors 3.700 gr. (+ 700) . Il sera revu régulièrement à la consultation en vue de surveiller l'état des urines et le taux de l'urée sanguine.

Urée sanguine	: 23 Juullet	1963	: 1,90
	31 Juillet	1963	; 1,04
	2 Août	1963	: 1,20
	20 Août	1963	: 0,65
	8 Janvier	1964	: 0,40
	8 Septembre	1964	: 0,30

L'infection urinaire n'a pas récidivé.

Au mois d'Octobre 1964, soit quatorze mois après cet épisode infectieux, à l'âge de 15 mois, Philippe pèse 10 kg., mesure 78 cm. Son développement psycho-moteur est tout-à-fait normal. Il marche, tenu par la main. Le culot urinaire est normal, il n'y a pas d'albuminurie, le taux de l'urée sanguine est de 0,30 gr. Urée urinaire : 20 gr.°/$_{oo}$.

CONCLUSION :

Ictère à bilirubine directe dominante, apparu au quinzième jour de la vie, chez un enfant en bonne santé apparente.

Hospitalisation au bout de huit jours d'évolution sans traitement. Les signes infectieux sont modérés, température

38°-38,5°, bon état général. Il existe une pyurie à colibacilles, une hyperazotémie et une hyperkaliémie. L'hémoculture reste négative. Les fonctions hépatiques sont normales.

Un traitement antibiotique est institué, par perfusion intra-veineuse. Après une phase délicate (hypothermie, adynamie, état général très grave et, sur le plan biologique, hypokaliémie), l'enfant guérit. L'ictère disparaît en huit jours environ.

L'urée sanguine a été très longue à revenir à la normale; revu un an après, cet enfant est en très bonne santé.

OBSERVATION Nº 10

Jacqueline R...

Née le 15 Mai 1955, est admise le jour même dans le Service du Professeur ROSSIER, à l'Ecole de Puériculture , pour prématurité extrême.

Sa mère, âgée de 26 ans, groupe sanguin A Rh +, est en bonne santé. Son père est âgé de 27 ans, groupe sanguin O Rh +, B.W. négatif. Jacqueline est la cinquième enfant, l'un des quatre autres est décédé en bas-âge d'une infection pulmonaire.

La grossesse a été difficile : au troisième mois, le repos au lit a été nécessaire du fait d'une déhiscence du col. Il a été prolongé jusqu'à l'accouchement. Du 28 Avril au 10 Mai, la mère a été hospitalisée pour une menace d'accouchement prématuré ; petites pertes sanglantes, puis perte des eaux. Elle sort le 10 Mai.

Cinq jours après sa sortie, le 15 Mai 1955, elle donne le jour à une fille, Jacqueline, pesant 930 gr., née au terme de 28 semaines. L'accouchement s'est fait par le siège, le travail a duré 3 h.30. Placenta : 400 gr. L'enfant a respiré immédiatement, mais le cri était faible et la température basse. Mise en couveuse immédiatement, elle est transportée à l'Ecole de Puériculture.

A son admission dans le Service: taille : 33 cm.; poids : 930 gr. périmètre crânien : 22 ; périmètre thoracique : 22.

Le teint est rose, il n'y a pas de cyanose, le cri est faible mais bon. Le tonus est normal, le réflexe de Moro + . Mis à part le très faible poids, l'aspect général est bon.

L'enfant est placée en isolette, réchauffée et mise sous un traitement antibiotique de couverture par pénicilline et streptomycine.

L'ictère physiologique débute au troisième jour, reste peu important, et ne semble pas avoir donné de souci.

Alimentation au lait maternel par gavage.

Le 3 Juin, à l'âge de 18 jours, survient un petit foyer pulmonaire, traité par antibiotiques, pénicilline et streptomycine.

Le 16 Juin, la survenue d'une déshydratation légère impose une perfusion intraveineuse. La cause semble être une sous-maxillite bilatérale qui disparaît rapidement.

Le 21 Juillet, à l'âge de 67 jours, on est frappé par une détérioration de l'état général : l'enfant paraît fatiguée, est longue à boire, le teint est pâle avec une nuance subictérique. La température n'est pas modifiée, les selles sont normales ; le poids, 1.400 gr. environ, ne chute pas.

Le 22 Juillet, le teint est un peu pâle, l'ictère existe de façon certaine. La vivacité est bonne, mais l'enfant se fatigue en buvant, ce qui a nécessité la reprise des gavages. Le foie est palpé à un travers de doigt au-dessous du rebord costal, la rate n'est pas perçue. Les selles sont de couleur normale, les urines sont foncées et contiennent des sels et des pigments biliaires.

Enfin, à la numération-formule sanguine, on est frappé par la présence d'une leucocytose à 28.000 G.B. avec 67 % de P.N.

Un traitement antibiotique par la terramycine est entrepris.

Du 22 Juillet au 27 Juillet, l'ictère fonce, l'état général s'altère sans qu'une raison évidente puisse être apportée à cet état de choses.

La mort survient le 30 Juillet.

Les résultats des examens complémentaires pratiqués sont les suivants :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 3.260.000
  G.B. : 53.000, dont 57 % de polynucléaires.
  Groupe sanguin : O Rh +
  prothrombine : 16"/13"
  proaccélérine 22"/22"
  proconvertine 25"/18"

Il existe donc un discret déficit en prothrombine et en proconvertine :

- Urines : culot urinaire : urines troubles et jaune foncé. Culot blanc et abondant. Le liquide surnageant est limpide et jaune d'or. Nombreux polynucléaires en amas ; très nombreux bacilles gram-négatifs, presque en culture pure. Culture : colibacilles.

L'antibiogramme pratiqué sur la souche montre une résistance totale à la pénicilline, streptomycine, auréomycine et terramycine, sensibilité limite au chloramphénicol.

Autopsie pratiquée 36 heures après le décès (Docteur SARRUT).

ASPECT MACROSCOPIQUE : les téguments sont franchement ictériques, aspect déshydraté.

- Crâne : l'encéphale est assez mature, sans L.C.R. Aucune coloration particulière, pas d'hémorragie.

- Thorax : les poumons sont bien aérés, il existe un peu de pus dans les branches, les plèvres sont ictériques.

- Abdomen : le foie est augmenté de volume et surchargé de pigments biliaires. Sur les deux faces du lobe gauche, il existe 2 ou 3 petites taches blanchâtres, de la taille d'une tête d'épingle. Assez grande quantité de liquide fortement teinté dans le péritoine. Les anses intestinales, surtout coliques, sont modérément dilatées. Reins, surrénales, rate, pancréas sont d'aspect normal.

CONCLUSION :

L'aspect macroscopique est à peu près normal, et ne permet pas d'expliquer l'ictère ni la mort.

HISTOLOGIE :

- Poumons : Ils sont encore immatures : quelques foyers d'alvéolite séroleucocytaire, surtout à polynucléaires, sans destruction de la structure, sans amas de germes.

- Foie : les lésions post-mortem sont considérables. Cependant, il est facile de voir que le parenchyme est très altéré. Il existe une réaction conjonctive nette, péri-lobulaire, avec travées fibreuses rejoignant des espaces portes entre eux. Les altérations cellulaires sont surtout protoplasmiques, prédominant à la périphérie des lobules, respectant à peu près le centre de ceux-ci. Surcharge biliaire très importante, sous forme non pas tant de thrombi (il en existe quelques uns, rares) que de granules intra-cellulaires et intra-Küpfériens. Réaction inflammatoire diffuse, considérable, surtout lymphocytaire.

- Rate : congestive.

- Reins : Ils sont encore immatures et le siège d'une réaction inflammatoire suppurée : nombreux cylindres purulents sans amas de germes ; quelques cylindres hématiques ; infiltration interstitielle, allant jusqu'à la formation d'abcès véritables, sous-corticaux, prolongés vers le hile par une traînée cellulaire. Quelques zones de congestion et quelques dilatations lymphatiques dans la corticale.

- Pancréas : D'aspect mature. Les ganglions rétro-péritonéaux sont augmentés de volume.

- Thyroïde : encore immature, nombreuses vésicules à épithélium cubique remplies de colloïde fortement éosinophile.

- Surrénales : médullaire très congestive.

Au total : Hépatite microbienne ictérigène avec réaction conjonctive et inflammatoire, pyélonéphrite ascendante, alvéolite pulmonaire à polynucléaires en foyers.

EN CONCLUSION :

Ictère apparu à l'âge de deux mois, chez une enfant née prématurément et posant 900 gr. à la naissance. Cet ictère est isolé, s'accompagne d'une altération importante de l'état général. La découverte d'une pyurie à colibacilles fait penser qu'il s'agit d'un ictère d'origine bactérienne.

Un traitement antibiotique est entrepris par de la terramycine. Il n'empêche pas l'évolution mortelle. Il faut remarquer qu'à cette époque, il n'existait pas encore les antibiotiques modernes du type de la colistine, actifs sur les germes gram-négatifs.

A l'examen anatomo-pathologique, les lésions hépatiques sont difficilement interprétables du fait de l'importance de l'autolyse post-mortem. Il existe des lésions de pyélo-néphrite très intenses avec des microabcès corticaux.

— OBSERVATION Nº II —

Olivier Z...

Né le 2 Octobre 1962, est adressé le 28 Octobre 1962, à l'âge de vingt-six jours, dans le Service du Professeur JOSEPH, pour ictère.

Sa mère, âgée de 24 ans, est en bonne santé, elle n'a jamais présenté d'ictère. Son père, âgé de 33 ans, est en bonne santé. Il est originaire de la Martinique. L'ictère néo-natal était d'intensité normale. Il n'y a pas eu d'autre grossesse.

La grossesse s'est déroulée normalement, pas d'affection fébrile, pas d'ictère, pas d'injection médicamenteuse.

L'accouchement, normal, est survenu au terme dépassé de dix-huit jours. Poids de naissance : 4.350 gr., taille 54 cm. L'enfant a crié immédiatement et vigoureusement ; il a été allaité au lait Alma, puis au lait Pélargon. L'ictère physiologique n'a pas été remarqué, la croissance a été lente, car lors de l'admission, l'enfant n'avait pas repris son poids de naissance.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Vers le 20 Octobre, à l'âge de dix-huit jours environ, les urines deviennent foncées, tachant le linge. L'appétit est bon, les selles sont normales, mais la courbe de poids, jusque là légèrement ascendante, s'infléchit et reste stationnaire.

Le 26 Octobre, il refuse ses biberons et boit mal ; la température est à 36,7°.

Le 27 Octobre, à l'âge de 25 jours, sept jours environ après le début des troubles, la mère remarque que l'enfant est jaune. Les urines sont toujours foncées, les selles de couleur normale. L'enfant est alors adressé dans le Service du Professeur JOSEPH.

A l'examen à l'entrée : 28 Octobre.

Enfant de vingt-six jours, pesant 3.730 gr., mesurant 56 cm., température 36°. Le comportement et le tonus sont normaux, l'enfant ne paraît pas gravement malade.

L'ictère est très intense, mais il s'agit d'un métis ; néanmoins, sa couleur est brun-vert. Les urines sont très colorées, les selles jaune d'or.

L'abdomen est souple, non ballonné, non douloureux. Le foie déborde de 3 à 4 cm. le rebord costal, il est de consistance molle, lisse, non douloureux. La rate n'est pas palpable, les fosses lombaires sont souples, L'ombilic est cicatrisé.

La fontanelle est normale, le coeur, les poumons, les organes génitaux sont normaux. Un certain nombre d'examens est demandé : hémogramme, hémoculture, culot urinaire, examens de la fonction hépatique.

Examens complémentaires :

- Numération-formule sanguine :
  G.R. : 3.450.000
  G.B. : 57.000, dont . poly : 80 %
  . lympho : 17 %
  . Mono : 2 %
  . métamyélo neutrophile : 1 %
  . réticulocytes : 1,2
  . Hb : 11,3 gr. %

- Vitesse de sédimentation : 120-136.

- Hémoculture : Escherichia coli. Antibiogramme sur la souche : sensibilité à streptomycine, chloramphénicol, néomycine soframycine, kanamycine, colistine, sultirène et furadoïne. Résistant aux autres antibiotiques et sulfamides.

- Urines : colorées, contiennent des sels biliaires et quelques pigments. Examen cytobactériologique pratiqué sans centrifugation : rares hématies, 2 à 3 leucocytes par champ du microscope. Certains sont plus ou moins altérés. Culture négative.

- Bilan hépatique :
  - protides : 79 gr.°/$_{oo}$
  - albumine : 36,6 % ; α_1 11,4 % ; α_2 17,9 % ; β 14,5 % γ 19,6 %
  - bilirubine totale : 150 mg.°/$_{oo}$
    conjuguée : 109 mg.
  - cholestérol total : 2,14 gr.
  - transaminases : 44 unités Frankel .
  - tests de floculation - thymol : 4 U Vernes
    céphaline : +++
    temps de Quick : 69 %

- L.C.R. : liquide clair. 1,2 éléments ; alb. : 0,80 gr. °/$_{oo}$ - sucres : 0,80 g. °/$_{oo}$; chlorures : 7,04 g.°/$_{oo}$

- Chromatographie des acides aminés urinaires : normale.

- Tests sérologiques de la toxoplasmose : négatifs.

- Recherche de cellules à inclusions cytomégaliques dans les urines : négative.

Devant la pyurie et l'hyperleucocytose, le diagnostic porté est celui d'hépatite bactérienne, bien qu'il n'existe apparemment aucun signe de la série infectieuse classique : l'état général est bon, bien conservé, il n'y a pas de fièvre. On met aussitôt en route un traitement antibiotique intensif : pénicilline et streptomycine par voie veineuse, chloramphénicol per os.

Le 30 Octobre, deux jours après l'admission, on ajoute une perfusion d'arginine-glucose : 400 cc, qui sera renouvelée le lendemain. L'ictère paraît inchangé.

Le 2 Novembre, après deux jours de perfusion d'arginine, l'état paraît très grave : dyspnée irrégulière, fontanelle creuse, ballonnement abdominal, bradycardie. Dans le courant de la matinée, l'enfant convulse, la dyspnée prend le rythme de Küssmaul. Un ionogramme sanguin est pratiqué.

Ionogramme sanguin : 2 Novembre 1962 : Δ cryoscopique -0°74 ; corrigé -0°65 ; Na 165 mEq ; Cl 149 mEq ; K 5,7 mEq ; RA 4 mEq ; Ca 98 mg. protides : 19 mEq ; Urée sanguine : 2,30 g.°/$_{oo}$

L'acidose, l'hyperchlorémie, l'hémoconcentration sont mises sur le compte de l'apport exagéré de chlore lors des perfusions de chlorhydrate d'arginine. On entreprend une perfusion de sérum bicarbonaté et on administre des sédatifs. Malgré ce traitement, l'état général ne s'améliore pas et l'enfant meurt dans la soirée.

Autopsie : pratiquée le 3 Novembre, Docteur NEZELOFF n° A 1402.

ASPECT MACROSCOPIQUE :

- Abdomen : le foie est mou, pèse 180 gr. Il est le siège d'une surcharge biliaire très marquée, tout-à-fait régulièrement répartie.

  La vésicule biliaire renferme une grande quantité de bile très foncée. Aucune anomalie des voies biliaires extra-hépatiques n'a été remarquée. La perméabilité des voies biliaires a été vérifiée au cours même de l'autopsie par la méthode dite du vaporisateur. L'insertion mésentérique est normale. La rate n'est pas augmentée de volume, elle pèse 10 gr. Les reins sont gros et congestifs et pèsent ensemble : 40 gr.

- Thorax : Il existe un foyer de condensation à la partie supérieure du poumon droit. Le thymus est petit.

- Crâne : L'encéphale pèse 400 gr. Il est extrêmement mou. Les coupes effectuées ne montrent pas d'ictère nucléaire. Aucune image de thrombose ni d'abcédation n'ont été notées.

  Les autres organes sont macroscopiquement dans les limites de la normale.

ETUDE HISTOLOGIQUE :

L'étude histologique n'a pas été gênée par la présence d'altérations post-mortem. Elle montre les lésions suivantes:

1.- Le foie : stase biliaire considérable, à prédominance centro-lobulaire. Outre cette stase biliaire, il existe de petits foyers de nécrose centro-lobulaire, précédés par des lésions de ballonisation. Ces lésions n'évoquent pas du tout une hépatite virale car aucun phénomène inflammatoire n'est présent et car les lésions sont trop bien groupées, dans les territoires centro-lobulaires. Le reste du parenchyme hépatique est parfaitement normal. Aucun abcès, aucune stéatose n'ont été observées.

2.- Les reins : Il existe des lésions de néphrite interstitielle aiguë, en rapport vraisemblablement avec la septicémie à colibacilles. On voit, en effet, dans le cortex des deux reins, une infiltration inflammatoire faite de polynucléaires et de plasmocytes. En outre, les tubes contournés renferment une grande quantité de leucocytes. Les glomérules sont tout-à-fait turgescents. Aucune thrombose n'a été observée, aucun abcès n'a été découvert.

3.- La rate : Il existe une hyperplasie de la pulpe rouge, d'abondants dépôts d'hémosidérine sont présents.

4.- Le cerveau : Il existe des territoires d'encéphalomalacie, avec désintégration des cellules gliales, survenant sur un fond de spongiose diffuse. Outre ces modifications, on constate en de nombreux endroits des foyers d'érythrodiapédèse, effectués autour de veines très dilatées. Aucune lésion inflammatoire n'a été découverte.

5.- Les poumons : Les zones condensées correspondent à des foyers de bronchopneumonie focale. Cette bronchopneumonie ne possède pas de caractères de spécificité. Aucun dépôt microbien, aucun territoire de nécrose n'ont été observés.

Le pancréas, les surrénales, le coeur sont histologiquement dans les limites de la normale.

CONCLUSION :

Ictère à bilirubine conjuguée apparu au vingt-cinquième jour de la vie, chez un enfant en bonne santé apparente.

L'existence d'une hyperleucocytose très importante fait évoquer le diagnostic d'ictère par infection bactérienne. L'hémoculture est positive à colibacilles. Il existe une pyurie, mais la culture des urines restera négative.

L'institution d'un traitement antibiotique intensif est aussitôt institué. Il n'empêche pas l'évolution fatale au bout de cinq jours de traitement.

A l'autopsie :

Il existe des lésions rénales très importantes de pyélonéphrite. L'insuffisance fonctionnelle rénale due à l'infection (urée sanguine : 2,30 gr. °/$_{oo}$) permet d'expliquer l'intensité de l'acidose créée par l'apport de Cl lors de la perfusion de chlorydrate d'arginine, les reins étant demeurés incapables d'assurer l'équilibre acido-basique dans des conditions extra-physiologiques. Les lésions cérébrales sont dues à ce trouble métabolique.

Le foie ne paraît pas très atteint, les lésions rencontrées ne peuvent, en aucun cas, être celles d'une hépatite virale. Aucune porte d'entrée infectieuse n'a été retrouvée.

ANALYSE DES 11 CAS FAISANT L'OBJET DE LA THESE

Pour la commodité de l'exposé, nous avons donné à chacune de ces observations un numéro de référence :

- Dans le Service du Professeur LAPLANE :

n° 1	V... Pascal	étudié en mars	1958
n° 2	B... Pascal	étudié en Octobre	1958
n° 3	L... Philippe	étudié en Février	1961
n° 4	S... Françoise	étudié en Janvier	1962
n° 5	A... Fatiha	étudié en Mai	1962
n° 6	B... Jean-Luc	étudié en Octobre	1963
n° 7	C... Lofo	étudié en Juin	1964

- Dans le Service du Docteur SERI GE :

n° 8	G... Thierry	étudié en Juillet	1964

- Dans le Service du Professeur MALLET :

n° 9	R... Philippe	étudié en Juillet	1963

- A l'école de Puériculture :

n° 10	R... Jacqueline	étudié en Mai	1955

- Dans le Service du Professeur JOSEPH :

n° 11	Z... Olivier	étudié en Octobre	1962

Ces onze observations ont fait l'objet, de la part des différents services où elles ont été recueillies, d'une étude très complète, portant sur les mêmes points cliniques et biologiques que ceux qui ont été analysés par d'autres auteurs tant français qu'étrangers, et qui ont été rapportés dans le chapitre précédent.

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

II OBSERVATIONS PERSONNELLES

SIGNES CLINIQUES et BIOLOGIQUES

GENERALITES			SIGNES DE DEBUT				EXAMEN CLINIQUE					LABORATOIRE								MENINGITES		EVOLUTION	
N° du Cas	Sexe Masculin	Poids de naissance	Signes digestifs	Ictère	Age au 1er signe	Age au début ictère	Signes de gravité +	Signes de gravité -	Fièvre	Distension abdominale	Gros foie	Grosse rate	HEMOCULTURE Positive	HEMOCULTURE Coli	URINES Pyurie	URINES Coli	URINES Pyocyanique	Urée sanguine 1er dosage	BILIRUBINE Totale	BILIRUBINE Libre	BILIRUBINE Conjuguée	Méningite purulente	Réaction lymphocytaire	Décès	Guérison
1	+	3600	+		18	19		+	+		+	+			+		+	1,35	58		+				+
2	+	3030	+	+	11	11	+		+		+								310			+		+	
3	+	3950	+		13	17		+	+	+	+	+	+	+	+	+		1,12	98	36	62		+		+
4		2940	+		31	33	+		+		+	+	+	+	+	+		1,65	187	9	178	+		+	
5		3200	+		42	48		+	+				+	+	+	+		0,45	43				+		+
6	+	2990	+	+	17	17		+	+		+	+			+		+	0,90	296	36	260		+		+
7	+	2000			45	55		+	+						+			0,50							+
8	+	4380	+	+	15	15	+		+	+	+	+			+	+		3,20	420	10	410			+	
9	+	3150	+	+	15	15		+	+	+	+				+	+		1,90	105						+
10		930	+	+	67	67		+			+				+	+								+	
11	+	4350	+	+	18	18		+			+		+	+	+			2,30	150	41	109			+	

C L I N I Q U E

LE SEXE :

Sur ces 11 enfants, il y a . 8 garçons et
. 3 filles.

La proportion de garçons (72 %) est un peu plus forte que celle que nous avons trouvée à l'étude de la littérature (63%).

L'AGE AU DEBUT DE LA MALADIE :

Il varie entre 11 et 67 jours, la moyenne d'âge est de 24 jours. Pour 6 enfants sur les 11 , n° 1, 3, 6, 8, 9, 11, le premier symptôme est apparu entre 13 et 18 jours. Ces constatations sont analogues à celles de la littérature, où la moyenne d'âge au début de la maladie est de 28 jours. Mais nous n'avons pas observé de cas où la maladie a débuté après l'âge de 3 mois, nous n'en avons pas trouvé non plus à l'étude de la littérature. Ce fait mérite d'être signalé.

LES ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES DES MERES DE CES ENFANTS :

Dans deux observations, n° 5 et 8, on signale que la mère a présenté une fausse couche avant la grossesse du malade étudié.

Sept enfants , n° 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, étaient premiers nés.

Les quatre autres enfants, n° 1, 2, 7, 11, ont des frères et soeurs plus âgés. On ne signale dans ces observations aucune anomalie des grossesses, ni des accouchements précédents.

LA GROSSESSE :

La grossesse ayant abouti à la naissance des enfants étudiés s'est déroulée normalement dans 10 cas sur 11. Pour le n° 10, née prématurément, le repos avait été imposé dès le 3ème mois pour une déhiscence du col. A la 26ème semaine de la grossesse,

la mère avait été hospitalisée pendant 12 jours pour une menace d'accouchement prématuré, avec perte des eaux. Elle a accouché 5 jours après sa sortie, au terme de 28 semaines.

L'ACCOUCHEMENT ET LES SUITES DE COUCHES :

Dans tous les cas, l'accouchement s'est déroulé normalement. Un enfant est né avant terme, après une rupture prématurée des membranes, n° 10. Deux sont nés au terme dépassé de 12 jours, n° 4 et de 18 jours, n° 11. Le seul incident infectieux de suites de couches est une lymphangite du sein, n° 5, ayant nécessité la suppression de l'allaitement maternel.

Au total, dans aucun cas, nous n'avons pu retrouver d'infection évidente maternelle lors de l'accouchement ou dans son voisinage immédiat. Mais nous manquons de détails suffisants. Ces constatations sont analogues à celles des auteurs ayant étudié ce problème.

LE POIDS DE NAISSANCE :

Il varie entre 930 gr. et 4.350 gr.

Deux enfants pèsent moins de 2.500 gr ; n° 7 ; 2.000 gr. n° 10 : 930 gr. Le n° 10 est un prématuré né à 28 semaines ; le n° 7 serait né à terme, mais la grossesse était gémellaire. Le poids du jumeau est inconnu. Il existe ainsi un seul enfant prématuré sur 11.

L'ICTERE PHYSIOLOGIQUE :

Deux observations, n° 5 et 8 , manquent de détails à ce sujet. Dans 3 cas, n° 4, 7, 10, l'ictère physiologique est survenu et a disparu dans des délais normaux.

Dans les 6 autres observations (n° 1, 2, 3, 6, 9, 11) on n'a pas noté d'ictère physiologique. Ce point particulier est chaque fois relaté expressément dans l'observation. Beaucoup de nouveaux-nés normaux, en effet, ne présentent pas d'ictère.

L'ALLAITEMENT :

Deux enfants, n° 4 et 10, étaient nourris au lait maternel, du fait de leur faible poids : 2.000 gr. et 930 gr. Les autres enfants étaient tous alimentés au lait en poudre.

LES SIGNES DE DEBUT DE LA MALADIE :

Les signes gastro-intestinaux : perte de l'appétit, vomissements, sont signalés dans les 11 observations.

La perte de l'appétit est le signe le plus fréquent : 9 cas. Les vomissements ont été observés dans 3 cas, deux fois de façon isolée, n° 3 et 6. Ces troubles digestifs précèdent souvent de quelques jours l'apparition de l'ictère, ou sont contemporains de celui-ci.

La diarrhée n'est pas signalée.

L'ictère : la teinte jaune des téguments est souvent précédée pendant quelques jours par une coloration anormalement intense des urines, tachant le linge. Nous avons pris comme date de début de l'ictère le jour de l'apparition de l'hypercoloration des urines.

Dans ces conditions, l'ictère est apparu le premier jour de la maladie dans 6 cas, n° 2, 6, 8, 9, 10, 11.

Dans 5 cas, n° 1, 3, 4, 5, 7, l'ictère est survenu après quelques jours de maladie ; il était le plus souvent précédé par de la fièvre, de l'anorexie, une cassure de la courbe de poids.

Le délai séparant ce premier signe de l'apparition de l'ictère est pour ces enfants :

n° 1 : 1 jour
n° 3 : 4 jours
n° 4 : 2 jours
n° 5 : 6 jours
n° 7 : 10 jours

En moyenne, 6 jours ½. Dans les observations que nous avons recueillies dans la littérature, le délai séparant les

premiers signes morbides et l'apparition de l'ictère est, en moyenne de 7 jours.

La coloration jaune des téguments est rapidement maximum. Dans 4 cas, n° 4, 7, 8, 9, l'enfant est très jaune dès le premier jour. Dans 4 cas, n° 1, 2, 5, 6, l'ictère est d'intensité maximum au bout de 2, 3, 2 et 2 jours. Dans un seul cas, n° 11, l'ictère n'est apparu que 7 à 8 jours après la survenue d'urines colorées.

Ces constatations concordent avec celles de HAMILTON et d'autres auteurs qui insistent sur la soudaineté d'apparition de l'ictère, sur son intensité d'emblée maximum. Un tel mode de début ne s'observe dans aucun autre type d'ictère de cet âge.

L'ictère est toujours d'une intensité notable. Il ne s'agissait jamais d'un subictère conjonctival. Dans tous les cas, les urines étaient très colorées (5). Les selles étaient de couleur normale, sauf cas 2 et 7 , où elles étaient claires. Il n'est jamais signalé de signe clinique d'ictère nucléaire.

LA FIEVRE :

Nous avons considéré comme fébriles les enfants dont la température excédait 37,5°.

A l'examen des courbes de température, on constate que la fièvre est souvent très importante , atteignant parfois 40°. La poussée fébrile est souvent transitoire. Elle peut ne durer que quelques jours, parfois même seulement 24 heures et lors de l'examen à l'entrée à l'hôpital, l'enfant n'est plus fébrile. Chez l'enfant n° 1, la fièvre a disparu spontanément avant le traitement antibiotique.

Deux enfants seulement n'ont jamais été fébriles au cours de leur maladie : l'enfant n° 10, grand prématuré et l'enfant n° 11.

L'hypothermie du n° 9 semble être due à des troubles de la régulation provoqués par la perfusion intraveineuse, les sédatifs et la corticothérapie.

Ainsi, la quasi-totalité des enfants faisant l'objet de cette étude ont été fébriles à un moment quelconque de leur maladie. Ceci ne concorde pas avec les constatations des divers auteurs qui considèrent la fièvre comme peu fréquente : 32 % des c as.

LES SIGNES DE GRAVITE :

8 enfants sur 11 ne paraissaient pas gravement malades lors de leur admission à l'hôpital. Dans 3 cas seulement, il existait des signes de gravité : n° 2, 4, 8. Pour les deux premiers, l'aspect général de gravité était dû, en partie, à l'existence d'une déshydratation importante.

Ces constatations rejoignent celles des différents auteurs : 64 % des malades de la littérature ne paraissent pas gravement malades, 75 % dans notre statistique.

L'EXAMEN DE L'ABDOMEN :

La distension abdominale est retrouvée dans 3 cas (n° 3, 8 et 9). L'existence d'une hépatomégalie est constatée dans 9 cas, elle manque dans les cas 5 et 7. La splénomégalie est constatée dans 5 cas, toujours associée à l'hépatomégalie.

L'INFECTION OMBILICALE :

Dans tous les cas que nous avons observés, l'ombilic était chaque fois normal. Aucun signe d'infection ombilicale n'a été retrouvé dans les jours précédant l'apparition de l'ictère.

LES HEMORRAGIES :

Nous ne les avons observées que dans le cas n° 8. Encore faut-il signaler qu'elles ne sont pas apparues dans les premiers jours de la maladie, mais à titre pré-agonique.

LES CONVULSIONS :

Nous n'avons jamais observé de convulsions au début de la maladie. En cours d'hospitalisation, trois enfants ont présenté des convulsions (n° 2, 4, 11).

Chaque fois il existe une explication : l'enfant n° 2 était porteur d'une méningite purulente à colibacilles , apparue au cours de l'hospitalisation ; les convulsions ont été la première manifestation de cette localisation infectieuse.

L'enfant n° 4 a présenté des convulsions quelques jours avant le décès. A la ponction lombaire, on trouvait une réaction méningée mixte, associant des cellules poly- et mononucléées. Le L.C.R. était stérile. A l'autopsie, on a trouvé plusieurs abcès du cerveau, et une réaction inflammatoire des méninges. Nous reviendrons plus loin sur ce cas.

L'enfant n° 11 a convulsé après une perfusion I.V. de chlorhydrate d'arginine. Nous pensons qu'on peut rattacher les manifestations neurologiques à l'acidose intense (RA 8 vol.) déclenchée par cette drogue.

EXAMENS DE LABORATOIRE

ETUDE DES FONCTIONS HEPATIQUES

LA BILIRUBINE

Pour l'enfant n° 10, aucun dosage n'a été pratiqué. Cette enfant était une grande prématurée et les prises de sang étaient techniquement impossibles.

Le tableau rassemble les résultats des dosages pratiqués dans les 10 autres cas. Les chiffres sont ceux des résultats du premier dosage. Dans tous les cas, le taux de la bilirubinémie était à ce moment maximum.

Il appelle quelques commentaires :

Chaque fois, il existait un taux élevé de bilirubine totale. Le cas n° 7 fait exception. Le dosage n'a montré que la présence de traces quasi normales. Il faut rappeler que cet enfant avait déjà reçu, à l'hôpital de Beauvais, un traitement antibiotique et que, lors de l'admission dans le Service du Professeur LAPLANE , l'ictère avait déjà pratiquement disparu.

En ne tenant compte, pour établir des moyennes, que des 9 cas restants, n° 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, les chiffres moyens sont les suivants : les taux varient entre 43 mg. pour le n° 5 et 420 mg. pour le n° 8. La moyenne est de 185 mg. Trois enfants ont un taux supérieur ou voisin de 300 mg.

De tels taux de bilirubinémie peuvent inquiéter à juste titre si le dosage différentiel de la bilirubine libre et de la bilirubine conjuguée n'est pas effectué dans le même temps. C'est ce qui se produisit pour le cas n° 8. Cet enfant fut envoyé d'urgence à Paris pour faire une exsanguino-transfusion, sur le vu d'un taux de bilirubine totale de 200 mg.°/$_{oo}$. Le dosage différentiel n'avait pas été pratiqué.

Les taux de bilirubine libre sont supérieurs à la normale, mais ils restent toujours de loin inférieurs à ceux

de la bilirubine conjuguée. Ils varient entre 9 et 36 mg. Nous n'avons jamais trouvé, comme il est signalé dans la littérature, des taux de bilirubine libre dépassant ceux de la conjuguée lors du premier examen. Il faut toutefois signaler que pour aucun de ces enfants le prélèvement n'a été fait avant le 3ème jour de l'ictère.

Rappelons que dans le cas n° 15 de HAMILTON, le premier prélèvement avait montré une nette prédominance de bilirubine libre. Un nouveau prélèvement fait 5 jours plus tard montrait l'inversion de la formule bilirubinique, avec prédominance cette fois de la fraction conjuguée.

La comparaison des cas âgés de moins et de plus de 25 jours ne présente ici aucun intérêt, vu le nombre réduit des observations. Il faut cependant signaler que les enfants qui étaient porteurs d'une certaine quantité de bilirubine libre étaient tous âgés de moins de 18 jours :

- n° 3 : B.T. 98 - B.L. 36
- n° 6 : B.T. 296 - B.L. 36
- n° 11 : B.T. 150 - B.L. 41

L'enfant n° 4, âgée de 31 jours, avait un taux de bilirubine libre de 9 mg. pour une bilirubinémie totale de 178 mg.

L'EXAMEN DES URINES :

L'existence d'une bilirubinurie est signalée dans 8 cas. Dans les cas n° 1, 2, 3, 4, 6 , elle est associée à la présence de sels biliaires. Dans les cas n° 7, 8, 9, il n'existe pas de sels biliaires dans les urines ; dans le cas n° 9, il existait une urobilinurie. C'est le seul cas où l'urobilinurie est signalée, mais on ne sait pas si elle a été recherchée dans les autres cas.

L'EXAMEN DES SELLES :

La coloration des selles était normale dans tous les cas, sauf les n° 2 et 7. Le dosage du stercobilinogène fécal a été pratiqué dans 4 cas, n° 2, 3, 6, 9. On en a trouvé seulement une fois : n° 9.

LE TAUX DE PROTHROMBINE :

L'étude du complexe prothrombique a été faite dans 8 cas par la mesure du temps de Quick et le dosage différentiel des divers éléments : prothrombine, proconvertine et proaccélérine. Dans le cas n° 7, ces dosages sont normaux. Dans tous les autres cas, il existe un temps de Quick allongé, avec parfois une diminution du taux de la proconvertine ou de la prothrombine. De tels résultats dissociés sont fréquents dans le tout jeune âge en dehors de toute atteinte fonctionnelle du foie.

LES TESTS DE FLOCULATION :

Ils ont été pratiqués dans 9 cas. Ils étaient toujours normaux, négatifs. Ceci permet d'éliminer le diagnostic de maladie des inclusions cytonégaliques et de syphilis hépatique néo-natale, seules affections ictérigènes du nouveau-né où l'on puisse trouver des perturbations de ces tests.

LES TRANSAMINASES :

Les taux des transaminases G.O. et G.P. ont été dosés dans 6 cas : n° 3, 4, 6, 7, 9, 11. Ils sont toujours normaux.

LES PROTIDES SANGUINS :

Ils ont été dosés dans 8 observations : n° 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11. La moyenne des résultats obtenus est la suivante (cf. tableau). En comparant avec les chiffres normaux de cet âge, on constate une augmentation importante de la fraction globulinique, portant surtout sur les $\alpha 2$, β et γ globulines. Ces constatations rejoignent les conclusions de HAMILTON sur ce sujet ; de telles modifications protidiques ne sont pas spécifiques, elles sont fréquentes au cours des infections du nourrisson.

L'albumine est légèrement diminuée.

LE CHOLESTEROL SANGUIN :

Les résultats sont consignés sur le tableau. Les taux sanguins paraissent un peu supérieurs à ceux que l'on observe chez l'enfant normal de cet âge. Ils ne paraissent pas cependant aussi élevés que ce que l'on peut observer au cours des ictères par malformation des voies biliaires, ou de certaines hépatites.

N° Obs.	1	2	3	4	6	7	8	11	Moyenne gr. °/oo
T	1,88	1,27	1,55	2,15	2,15	2	2,08	2,14	1,9
E			0,63	1,5	1,10	1,4			1,18
R			0,4	0,69	0,5	0,7			0,67

LES LIPIDES

Ils ont été dosés dans 5 observations : N° 1, 3, 4, 6, 7. Les résultats sont un peu supérieurs aux taux normaux de cet âge, le taux moyen est de 6,9 gr.°/$_{oo}$

N° Obs.	1	3	4	6	7	Moyenne gr. °/$_{oo}$
Taux °/$_{oo}$	8	7,8	5,5	6,5	7	6,9

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

II OBSERVATIONS PERSONNELLES

TAUX DES PROTIDES SANGUINS

N° Obs.	PROTIDES TOTAUX	ALBUMINE	GLOBULINES				
			TOTALES	α_1	α_2	β	γ
1	70						
3	66						
4	57	22,3	35,9	5,3	9,2	14,9	5,7
6	56	30	26	1,5	7,5	8	9
7	57						
8	60						
9	51	28	23	5	8,8	4,6	4,6
11	79	28,3	50,7	9,6	13,8	12,3	15
MOYENNE	62	27,1	34,9	5,3	10	11	8,6
Normale 1 mois à 1 an	60	36	24	5	7	7	5

LA FORMULE SANGUINE

Les résultats des formules sanguines sont consignés sur le tableau.

1.- LES HEMATIES :

Une anémie discrète est fréquente : dans 8 cas sur 11, le taux des G.R. est inférieur à 3.500.000 Ces globules rouges sont de taille et de morphologie normales, nous n'avons jamais observé d'érythroblastose, le taux des réticulocytes est, sauf dans un cas, inférieur à 1% . Dans le cas n° 6, il est à 4,5 %, ce qui reste encore très faible. La résistance globulaire est normale. Le fer sérique fut dosé dans un cas, n° 6 : 150 γ %. Nous n'avons pas attaché d'importance particulière à ce résultat. La recherche d'anticorps par le test de Coombs a été effectuée dans les cas n° 1, 3, 4. Elle s'est toujours avérée négative.

2.- L'HEMOGLOBINE :

Elle a été dosée dans les cas n° 11 et 9 ; les taux sont respectivement de 11,5 et 10,5 gr.%.

3.- LES GLOBULES BLANCS :

La leucocytose à polynucléaires est quasi-constante . Les chiffres maximum sont de 57.000 G.B., le pourcentage de polynucléaires neutrophiles est de 80 % dans deux observations, n° 3 et 10. La moyenne pour les 11 observations est de 28.000 G.B. avec 60 % de polynucléaires neutrophiles.

La constatation d'une leucocytose à polynucléaires a d'autant plus d'intérêt qu'il s'agit de malades infectés par des bacilles gram-négatifs, colibacilles et pyocyaniques. La leucopénie et la granulopénie sont, en effet, considérées par beaucoup d'auteurs, comme un signe hématologique assez particulier aux infections dues à ces germes.

Dans un seul cas, n° 9, le taux des G.B. est voisin de la normale : 8.000 avec 36 % de polynucléaires neutrophiles ; contrairement aux observations généralement admises, cet enfant ne paraissait pas gravement infecté, ni gravement malade lors de son admission à l'hôpital, au bout de 15 jours de maladie. L'évolution s'est faite vers la guérison.

Nous avons constaté la présence de formes jeunes de polynucléaires , métamyélocytes et myélocytes dans quelques cas, et de façon modérée (4 cas, n° 2, 7, 8, 11).

4.- LES PLAQUETTES :

La numération des plaquettes n'a été pratiquée que dans 5 cas , n° 3, 4, 6, 7, 9. Les taux sont de :

- N° 3 : 95.000
- n° 4 : 150.000
- n° 6 : 140.000
- n° 7 : 270.000
- n° 9 : 140.000

Certains auteurs ont insisté sur la constance de la thrombopénie au cours des infections graves du nouveau-né. Ils citent des chiffres inférieurs à 100.000 plaquettes/mm3 comme fréquents. Une seule fois, nous avons trouvé un chiffre inférieur à 100.000 (n° 3).

Pour les autres, les chiffres sont inférieurs à la normale, sans être très bas. Nous ne pensons pas d'ailleurs pouvoir tirer une conclusion à partir d'un si petit nombre d'observations. Les signes d'insuffisance fonctionnelle des plaquettes existent dans une observation de façon nette : n° 4. Ces signes étaient uniquement biologiques : rétraction du caillot nulle, consommation de la prothrombine nulle. Il existait une baisse discrète des éléments du complexe prothrombique : temps de Quick 60 %, prothrombine 90 %, proaccélérine > 100 % , proconvertine 50 %.

Dans le cas n° 3, le laboratoire de la transfusion sanguine signale une diminution de la rétraction du caillot.

Il faut enfin signaler que l'enfant n° 8 est mort au cours d'un grand accident hémorragique. Il s'agissait, en fait, d'une manifestation agonique. Mais dans ce cas, les plaquettes n'ont pas été numérées.

II OBSERVATIONS PERSONNELLES

FORMULE SANGUINE

N° Obs.	G. R.	G. B.	N	E	B	FORMES JEUNES	GL	PL	MONO	RETIC.	HB	PLAQUETTES
1	4.150.000	26.200	60	2			9	5	23	0,5 %	80 %	
2	3.370.000	25.800	55			1	22	5	7	1 %	70 %	
3	4.180.000	20.800	80				17		3	0,5 %	85 %	95.000
4	2.630.000	23.000	65				26		14	0,1 %	65 %	150.000
5	3.030.000	28.600	61	1			17		21		60 %	
6	3.740.000	13.800	62				18	12	8	4,5 %	75 %	140.000
7	3.730.000	51.600	61			2	25		12	<1 %		270.000
8	3.440.000	28.600	72	2		4	2	13	9	<1 %	74 %	
9	3.240.000	8.000	36	1			11	40	12	1,2 %		140.000
10	3.600.000	28.000	67									
11	3.450.000	57.000	80			1	4	13	2	1,2 %	11,3%	
MOYENNE:	3.500.000	28.000	63									

B A C T E R I O L O G I E

HEMOCULTURE :

Elle a été pratiquée dans 8 cas : n° 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11. Sept fois du vivant du malade, une fois post-mortem (n° 8).

Dans 3 cas, elle est restée négative : n° 1, 2, 9. Il faut à ce sujet rappeler qu'un seul prélèvement a été fait dans chaque cas, avant le début du traitement. Ces trois enfants étaient porteurs d'une infection urinaire évidente à bacilles pyocyaniques dans le cas n° 1, à colibacilles dans les deux autres. L'enfant n° 2 est mort, les deux autres ont guéri, mais après une maladie ayant présenté des caractères de gravité certaine.

Dans 5 cas, l'hémoculture était positive : n° 3, 4, 5, 8, 11. Il s'agissait 4 fois d'un colibacille non agglutinable par les sérums habituels, une fois d'un Proteus morganii. Mais dans ce cas (n° 8) l'hémoculture a été pratiquée post-mortem, 12 heures après la mort, ce qui lui enlève beaucoup de sa valeur.

Dans ces 4 cas, il existait une pyurie évidente, La culture des urines est restée négative dans le cas n° 11. Dans les 3 autres observations, il a été mis en évidence un colibacille dans les urines. Un antibiogramme par la méthode des disques a été pratiqué sur le colibacille isolé du sang et sur celui isolé de l'urine. Pour les enfants 3 et 5, les germes isolés du sang et de l'urine sont sensibles aux mêmes antibiotiques. Pour le dernier enfant (n° 4), cette identité de sensibilité aux antibiotiques est moins évidente. Nous n'avons pas rencontré de streptocoque hémolytique ni de salmonella.

L'EXAMEN DES URINES :

Dans tous les cas, sauf le n° 2, il a été fait un culot urinaire. Les urines sont recueillies par sondage chez la fille, par pose d'un tube stérile sur la verge, après toilette soigneuse, chez le garçon. Les urines ont été examinées après centrifugation, sauf dans le cas n° 11.

Dans tous les cas où il a été fait, le culot urinaire a mis en évidence une pyurie.

Les leucocytes sont toujours en grande abondance, le plus souvent altérés. Dans les cas n° 7 et 11, la culture est restée négative. Le premier de ces enfants (n° 7) avait déjà reçu un traitement antibiotique. Dans les autres observations, il existait des germes visibles à l'examen direct et la culture a permis d'isoler un colibacille dans 6 cas (n° 3, 4, 5, 8, 9, 10), un bacille pyocyanique chez 2 enfants (n° 1 et 6). L'hémoculture du n° 1 est restée négative, elle n'a pas été pratiquée pour le n° 6. Dans 3 cas, le même germe a été isolé du sang et de l'urine (n° 3, 4, 5). Dans un cas, le germe a été mis en évidence dans le sang seulement (n° 11). Il existait une pyurie amicrobienne. Dans 2 cas, le germe a été trouvé seulement dans l'urine (n° 10 et 6). Ces enfants n'ont pas eu d'hémoculture.

Dans aucun cas, nous n'avons trouvé la présence d'un certain germe dans les urines et d'un autre dans le sang.

LA CULTURE DU L.C.R. :

Elle a permis de mettre en évidence un colibacille dans un seul cas, le n° 2. L'hémoculture de cet enfant était restée négative, le culot urinaire non pratiqué.

AU TOTAL

Sur ces 11 cas, 10 fois un germe pathogène a été isolé, soit du sang, soit des urines, soit du L.C.R., soit de plusieurs prélèvements à la fois.

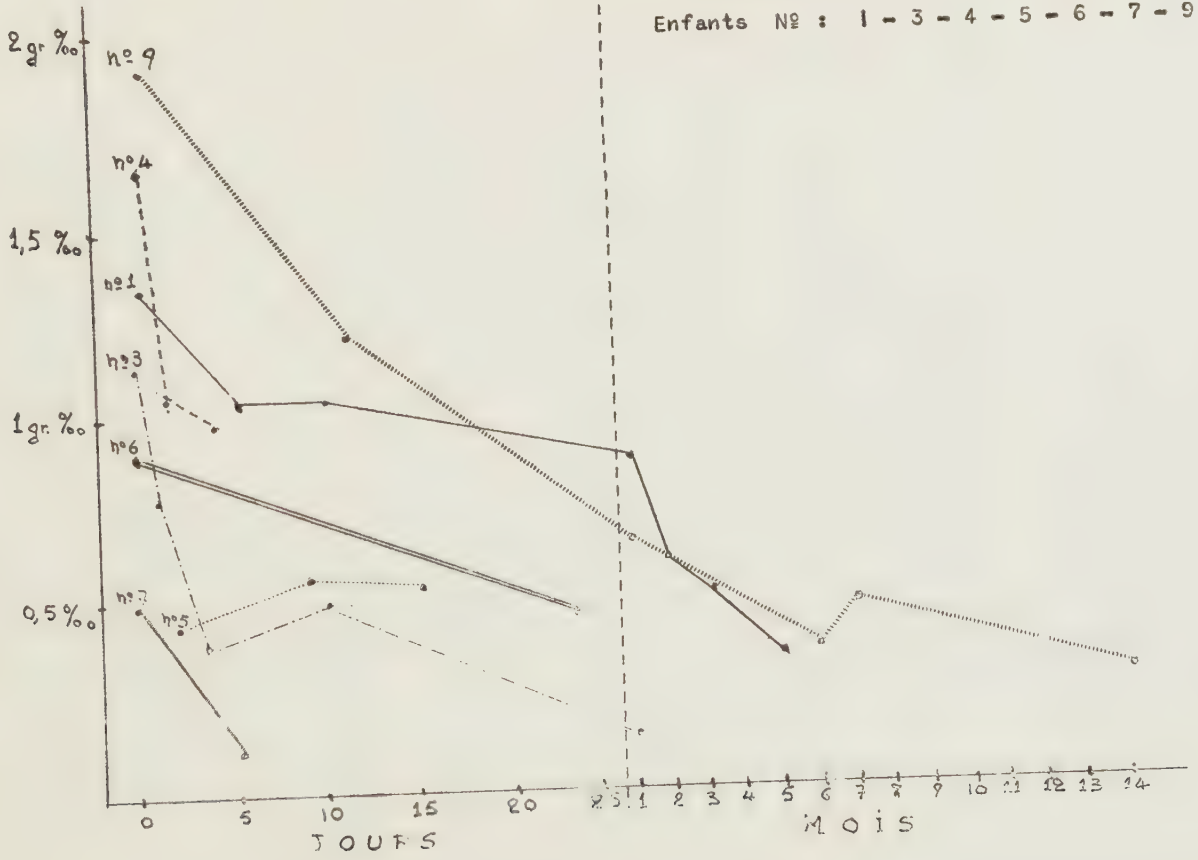
Reste l'enfant n° 7. Le seul témoin de l'infection est une pyurie massive, mais où aucun germe n'a pu être mis en évidence. L'hémoculture est restée négative. Un prélèvement de sécrétions nasales a montré la présence de pus et de bacille pyocyanique en culture pure. Nous pensons qu'il est possible de ranger ce cas sur le même plan que les autres. Cet enfant avait présenté un état infectieux avec pyurie, ictère, le tout ayant régressé dès la mise en route d'un traitement antibiotique précoce. Il est possible qu'ainsi les urines aient été stérilisées par les antibiotiques utilisés (streptomycine) dont la concentration urinaire est bonne. Par contre, le foyer nasal, peut-être moins accessible au traitement, est resté en évolution, ce qui a permis la mise en évidence du germe causal. Nous verrons plus loin quelle interprétation il faut donner à ce cas.

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

.II OBSERVATIONS PERSONNELLES

EVOLUTION DE L'UREE SANGUINE

Enfants Nº : 1 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 9



Nos constatations rejoignent celles de la littérature. Il existe chez tous ces enfants une infection bactérienne, due dans la très grande majorité des cas à un bacille gram-négatif, colibacille ou pyocyanique. Ce bacille est mis en évidence le plus souvent par la mise en culture du sang : quand un germe est trouvé dans les deux prélèvements, il s'agit du même.

L'URÉE SANGUINE

L'urée a été dosée dans le sang dans tous les cas, sauf les n° 2 et 10. L'observation du tableau montre que le taux de l'urée sanguine était élevé dans les 9 cas, lors de l'admission de l'enfant à l'hôpital.

Le taux le plus bas est de 0,45 gr.‰ (n° 5), le plus élevé de 3,20 °/₀₀ (n° 8). Les méthodes de dosage ne sont pas connues dans tous les cas. Il ne s'agit jamais d'un dosage par l'uréase. Le taux moyen maximum est de 1,50 °/₀₀

Ces constatations appellent quelques commentaires :

- Chez l'enfant n° 4 : le prélèvement a été fait le jour de l'entrée. Il existait alors des signes certains de déshydratation, la perte de poids dépassant 10 % du poids du corps. L'azotémie est restée élevée les jours suivants, sous réhydratation par perfusion intraveineuse. Les chiffres sont de 1,65 lors de l'admission, de 1,05 au jour J + 1, 1 gr. au jour J + 3. L'enfant est décédée 2 jours plus tard.

- Les 8 autres enfants n'étaient pas déshydratés lors de l'admission à l'hôpital ; l'élévation de l'urée sanguine ne peut pas être expliquée ainsi. Les observations de ces 8 enfants, n° 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, méritent quelques commentaires: ils étaient tous porteurs d'une pyurie. Ils étaient tous fébriles sauf les n° 1 et 11. Deux sont morts, n° 8 et 11. On a trouvé à l'autopsie des lésions histologiques d'infection pyélonéphritique. Chez aucun de ces enfants, on n'a constaté de malformation de l'appareil urinaire : l'U.I.V. était normale dans les cas n° 1, 3, 5, 6, 7, 9

qui ont guéri. Les enfants 8 et 11, qui sont morts, ont fait l'objet d'une vérification autopsique. On n'a pas trouvé de malformation, même minime.

Les enfants 1, 3, 5, 6, 7, 9 ont guéri. L'azotémie a été suivie dans chaque cas, jusqu'au retour à la normale. Les taux successifs de l'urée sanguine de ces enfants sont réunis sur le tableau. Le délai de normalisation est très long, sauf dans le cas n° 7 (6 jours). Pour les autres cas, le délai est de : 5 mois pour le n° 1 ; 1 mois pour le n° 3, 25 jours pour le n° 6 ; 14 mois pour le n° 9. Au 16ème jour, l'enfant n° 5 avait encore une azotémie à 0,53.

Nous ne connaissons pas l'état fonctionnel des reins de ces enfants, ni lors de leur sortie des divers services hospitaliers, ni plus tard. Il n'a, en effet, jamais été pratiqué d'étude de la fonction rénale, clearance, épreuves de concentration, etc .. On sait seulement que lors du dernier dosage de l'urée sanguine, la recherche d'albumine dans les urines était négative. Aucune biopsie rénale n'a été faite chez ces enfants. Jusqu'à preuve du contraire, on peut penser qu'ils ont guéri sans séquelle. Nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune précision à ce sujet.

ETUDE DU L.C.R. ET MÉNINGITES

Huit enfants sur les onze qui font l'objet de cette étude ont subi une ponction lombaire. Les cas 8, 9, 10 n'ont pas été explorés. La ponction lombaire a été faite pour les motifs suivants :

- soit de principe lors de l'admission du malade dans le cadre d'un bilan infectieux : n° 1, 3, 4, 5, 6, 7, 11. La ponction lombaire est actuellement systématiquement pratiquée quand on a le moindre soupçon d'infection néonatale.

- soit en cours d'hospitalisation, sur l'apparition de signes de gravité : convulsions (n° 2). L'observation de cet enfant date de quelques années, alors que la ponction lombaire n'était pas faite de façon systématique en cas d'infection.

Le tableau montre les résultats obtenus et situe la ponction lombaire à la date où elle fut pratiquée par rapport au début de la maladie. Dans 3 cas, n° 1, 7, 11, le L.C.R. était normal ; ces cas ne figurent pas sur le tableau.

Il faut analyser successivement :

. les enfants n° 2 et 4 ;
. les enfants n° 3, 5, 6.

- Les deux premiers enfants : n° 2 et 4 :

Pour le n° 2, au 16ème jour de la maladie, la survenue de convulsions fait pratiquer une ponction lombaire. Le liquide est purulent et contient du colibacille. L'albuminorachie est élevée. Cet enfant avait reçu 13 jours auparavant, pendant 2 jours, un traitement de Pénicilline et de streptomycine I.M. Ce traitement a-t-il masqué pendant quelques jours la méningite et retardé l'apparition de ses signes ? Il nous paraît impossible de répondre.

L'enfant n° 4 a subi une ponction lombaire de façon systématique, car elle apparaissait gravement infectée dès le premier jour de l'admission. La faible quantité de polynucléaires laisse à penser qu'il s'agissait d'une méningite à son tout début. La découverte de lésions méningées lors de l'examen histologique, alors que la ponction lombaire faite le jour de la mort ne montrait que 21 éléments, ne saurait surprendre. Un traitement antibiotique vigoureux a été entrepris dès le premier jour. Quant aux multiples abcès cérébraux découverts à la coupe, on peut les considérer soit comme l'extension cérébrale de l'infection méningée, soit comme un foyer infectieux métastatique dans le cadre d'une septicémie terminale.

- Pour les 3 derniers enfants, n° 3, 5, 6 :

La ponction lombaire fut faite de façon systématique, dans le cadre d'un bilan infectieux. Dans ces 3 cas, il n'existait qu'une réaction cellulaire très modérée, à la limite de ce qu'on peut admettre comme la normale pour le n° 6 (5 éléments). Ces enfants ont guéri, leur L.C.R. est resté stérile. Aucun n'a présenté de signe clinique pouvant faire évoquer la possibilité d'une méningite. L'albuminorachie était normale, ou à la limite de la normale, 0,60 (n° 4).

AU TOTAL :

Sur 11 enfants, 8 ont subi une ponction lombaire. Le L.C.R. était normal dans 3 cas. Dans 3 cas (n° 3, 5, 6), il existait une hypercellularité, très discrète et de quantité jamais comparable aux chiffres donnés par les divers auteurs ayant remarqué le même phénomène. Il est possible que de telles discrètes lymphocytoses rachidiennes correspondent à la forme de tout début d'une méningite purulente qui, sans traitement, se serait dévoilée quelques jours plus tard.

Dans deux cas, il s'agissait d'une réaction à polynucléaires. Une fois (n° 2), d'une méningite purulente franche, et dans l'autre cas (n° 4), la formule du liquide était assez bâtarde au début, mais sur les 21 éléments il existait des polynucléaires altérés. L'absence de signes cliniques de méningite purulente : raideur de la nuque, tension de la fontanelle ne saurait surprendre quand on sait la latence des méningites à colibacilles du tout-petit.

II OBSERVATIONS PERSONNELLES

LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

N° d'Obs.	MOTIF P.L.	DATE de la P. L. jours Maladie	DATE de la P. L. jours Ictère	TRAITEMENT A.B.éfficace ; antérieur	Cellules	Albumine	Sucre	Chlorures	Culture	EVOLUTION Décès	EVOLUTION Guéri
2	Convulsions	16	16	2 jours Péni. Strépto.	++++++++	4,80			+ Coli.	+	
3	Systématique	6	3		10 L.	0,60			0		+
4	Systématique Convulsions	2 3 4	1	sans traitement	21 86 (90 % poly) 21 poly	0,35	0,6	8,15	0	+	
					AUTOPSIE : Méningite et Abcès multiples du cerveau						
5	Systématique	6	1		7 L.	0,30	0,68	7	0		+
6	Systématique	26	26		5	?		6,75			+

E V O L U T I O N

Sur 11 enfants : . 5 sont morts,
. 6 ont guéri.

Ces résultats rejoignent ceux que nous avons relevés dans la littérature : . 55 % de décès,
. 45 % de guérisons.

La guérison est survenue très rapidement, dès le début du traitement antibiotique. La fièvre disparaît en 1 à 6 jours, l'ictère est disparu dans tous les cas au 10ème jour du traitement :

- n° 1 : 9 jours
- n° 3 : 3 jours
- n° 5 : 5 jours
- n° 6 : 2 jours
- n° 7 :10 jours
- n° 9 : 7 jours.

La rapidité de la guérison est considérée, nous l'avons vu, par la plupart des auteurs, comme un argument majeur en faveur de l'origine infectieuse, microbienne, de l'ictère. Dans nos cas, le traitement avait été commencé souvent très tôt après le début de la maladie ; et, dans certains cas, après 3 à 4 jours d'évolution seulement de l'ictère (cf.tableau).

Mais pour le cas n° 6, le traitement n'a été commencé qu'au 28ème jour de l'ictère. Dans ce cas aussi la guérison a été spectaculaire ; l'ictère avait disparu au bout de 48 heures de traitement, l'enfant était apyrétique au bout de 3 jours.

L'évolution des signes rénaux est plus longue : la pyurie disparaît en 10 à 15 jours :

- n° 1 : 14 jours
- n° 3 : 15 jours
- n° 6 : 16 jours
- n° 7 : 7 jours
- n° 9 : 8 jours

Nous n'avons pas observé de récidive de l'infection urinaire.

L'urée sanguine est longue à revenir à la normale. Dans le cas n° 7, elle est normale (au-dessous de 0,35°/$_{oo}$) au bout de 6 jours de traitement . Il faut attendre 1 mois, 5 mois et 14 mois dans les cas n° 3, 1, 9, pour que le taux de l'urée sanguine revienne à la normale. Nous avons déjà signalé ces faits lors de l'étude des signes urinaires de la maladie. Les fonctions rénales de ces enfants n'ont pas été explorées.

Les antibiotiques étaient administrés à très fortes doses, d'emblée par voie veineuse ; nous n'avons pas observé de collapsus sous traitement par le chloramphénicol.

Cinq enfants sont décédés. Les circonstances du décès méritent quelques explications :

- un enfant est mort très vite, dès l'admission , avant que le traitement entrepris ait pu agir (n° 8 décédé en quelques heures) ;
- certains ont été traités par des antibiotiques inefficaces sur le germe en cause, ou à des doses insuffisantes, ou trop tardivement après l'admission (n° 2 et 10) ;
- un enfant est décédé de troubles métaboliques sous perfusion (n° 11) ;
- enfin, un enfant est mort malgré un traitement correct entrepris au 3ème jour de la maladie (n° 4). L'état de cette enfant à l'admission était grave ; elle était porteuse d'une méningite purulente.

Le seul enfant prématuré de la série (n° 10) est mort.

Les trois enfants qui paraissaient gravement malades dès le jour de l'admission sont morts.

Les deux enfants qui étaient porteurs d'une méningite purulente sont morts. Ceci confirme le mauvais pronostic de cette localisation infectieuse.

LES ICTERES BACTERIENS DE LA PERIODE NEO-NATALE

II OBSERVATIONS PERSONNELLES

TRAITEMENT - EVOLUTION

GENERALITES						MODALITES DE TRAITEMENT								EVOLUTION						OBSERVATIONS
						ANTIBIOTIQUES UTILISES et DUREE DU TRAITEMENT								DECES		DELAI DE GUERISON				
N° de l'Observation	Sexe masculin	AGE			Délai écoulé ant. traitt	Pénicilline	Colistine	Streptomycine	Chloramphénicol	Terramycine	Furadoïne	Rufol	Durée du traitt par perfusion I.V.	Jours de maladie	Jours de traitt.	Ictère	Pyurie	Fièvre	Hyperazotémie	
		Au 1er Signe	Hospitalisation	Début de Traitt																
1	+	18	21	24	6			15	2							9	14		5 m.	
2	+	11	14	14	3	4		2					2	19						Trait.en 2 temps voir Obs.
3	+	13	17	19	6		18		12				3			3	15	6	1 m.	
4		31	33	33	2	8		8	8				8	10	8					
5		42	15	49	7		4	9	2		19					5	9	2		Enfant hospital. pour érythème fessier
6	+	17	22	43	28		18		24		12		3			2	16	3		
7	+	45	54	55	10	5	11	5								10	7	4	6 j.	
8	+	15	23	24	9	½	½		½				½	9	½					
9	+	15	22	24	9	16	16	9				5	8			7	8	1	14 m.	
10		67		68						8				9	8					Enfant hospital. pour prématurité
11	+	18	26	25	7	6		6	6					13	6					Décés après perf. I.V. d'arginine

T R A I T E M E N T

Sur le tableau figurent les principales indications concernant la thérapeutique utilisée dans ces cas. Il appelle quelques commentaires :

Les antibiotiques les plus employés ont été la pénicilline, la streptomycine, le chloramphénicol et la colimycine, par voie veineuse pendant les premiers jours, puis par voie intramusculaire. Dans les cas n° 1, 3, 5, 6, 10, la pénicilline n'a pas été utilisée. Aucun des enfants, sauf le n° 2, n'a reçu de corticothérapie.

Deux cas doivent être commentés :

- le n° 10, prématuré, a reçu un traitement par la terramycine seule. Il est décédé. A cette époque, la colistine n'était pas encore commercialisée ;
- le n° 2. Nous avons déjà signalé les particularités de cette observation. Le traitement antibiotique institué lors de l'admission, comprenant de la streptomycine, a été arrêté au bout de 2 jours. Aussitôt après l'arrêt, la fièvre remonte ; au 9ème jour, on administre de l'érythromycine. Il est probable que la méningite, présente au début de l'hospitalisation, mais asymptomatique, a été masquée, mais non guérie, par le traitement court de streptomycine. Elle a repris ensuite et évolué sous érythromycine, médicament inefficace sur le colibacille.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MATERIEL :

Les enfants n° 2, 4, 8, 10, 11 sont morts et ont fait l'objet d'une vérification autopsique.

Une ponction-biopsie de foie a été pratiquée dans 3 cas du vivant du malade : n° 3 et 4 qui ont guéri.

Pour le n° 2, la ponction-biopsie a été faite quelques jours avant le décès.

CONSTATATIONS :

Les organes les plus intéressants à étudier dans ces cas sont le foie et les reins. Les méninges et le cerveau ont été examinés quand existaient des signes d'atteinte méningée ; les autres organes sont, le plus souvent, normaux ; nous signalerons, en fin d'étude, les quelques constatations faites à ce sujet.

LE FOIE

L'aspect histologique du foie est connu dans 7 observations sur 11 (n° 2,3, 4, 6, 8, 10, 11). Pour les n° 3 et 6, il s'agit d'une ponction biopsique à l'aiguille chez des enfants qui ont, par la suite, guéri. Pour les enfants n° 2, 4, 8, 10, 11, il s'agit de l'examen du foie post-mortem. L'enfant n° 2 avait subi une ponction-biopsie avant la mort.

ASPECT MACROSCOPIQUE :

Dans 3 cas sur 5 autopsies, le foie était gros et mou.

- n° 2 : non pesé
- n° 8 : 200 gr. (normale de cet âge : 125 gr.)
- n° 11 : 180 gr. (poids de l'enfant : 1.400 gr.)

Les voies biliaires ont été vérifiées soigneusement. Elles sont toujours normalement perméables. Il n'y a pas d'adénopathie sur le pédicule. La vésicule biliaire est toujours normale. Il n'existe, à ce niveau, aucun signe d'inflammation. La bile est claire. Un prélèvement pour culture a été fait dans le cas n° 8; il est resté stérile.

A la coupe, il n'existe pas d'abcès macroscopiquement visible.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

- L'infiltration inflammatoire :

A l'intérieur du lobule, on observe une infiltration inflammatoire dans 3 cas (n° 2, 4, 10) . Dans le cas n° 2, aucune lésion inflammatoire n'est visible sur le fragment de ponction-biopsie. A l'autopsie, pratiquée 5 jours plus tard, on trouve une zone nécrotique, entourée de cellules mononucléées et polynucléées, mais aucun germe n'est visible. Dans le cas n° 4, l'inflammation se présente comme de petits foyers intralobulaires, faits de quelques cellules dissociant les hépatocytes. Dans le cas n° 10, la réaction inflammatoire est considérable et diffuse. Au niveau des espaces portes, il existe une certaine infiltration cellulaire dans 3 cas (n° 3, 8, 10).

Les n° 2, 4, 11 sont normaux. Dans le cas n° 6, il n'y a pas d'espace porte sur le prélèvement biopsique.

- Les hépatocytes :

Dans l'ensemble, les lésions des hépatocytes sont très minimes. Elles prédominent au centre du lobule, sauf dans le cas n° 10 où le maximum des lésions est périlobulaire. Seul le n° 3 ne présente aucune lésion cellulaire. Il s'agit, le plus souvent, d'une clarification des cellules centro-lobulaires, avec des micro-vacuoles et, dans certains cas (n° 11), une ballonisation et une nécrose. Ces lésions ne ressemblent pas à celles qu'on observe au cours des hépatites d'autre nature chez le nouveau-né. Elles n'ont aucun caractère de spécificité.

- Les cellules de Küpffer :

Dans 2 cas (n° 6 et 11), elles sont normales. Il existe une hypertrophie très nette dans 3 cas (n° 4, 8, 10). Ce fait est particulièrement marqué dans le n° 8 où l'on observe quelques cellules binucléées.

- La surcharge biliaire :

Elle est absente dans 4 cas (n° 2, 3, 4, 6). Dans ces cas, il n'existe aucune surcharge biliaire, intracellulaire, dans les canalicules, ni dans les canaux biliaires. Ce fait est très particulier et assez extraordinaire , si l'on se souvient que la bilirubinémie de ces enfants était respectivement de 310, 98, 187, 296 mg. et formée quasi-exclusivement de bilirubine conjuguée. Dans 3 cas (n° 8, 10, 11), il existe une surcharge pigmentaire à l'intérieur des hépatocytes , ainsi que dans les cellules de Küpffer (8, 10). Mais on n'en trouve pas dans les canalicules biliaires. Cette surcharge pigmentaire est formée par de la bile, elle prend la coloration de Stein. La coloration spécifique du fer (Tirman et Schmeltzer) faite dans les cas n° 2, 4, 8, 10, montre une certaine quantité de fer dans les cellules de Küpffer et dans certains hépatocytes. Mais, compte tenu du très jeune âge des malades et du fait que certains d'entre eux avaient reçu des transfusions avant la mort, la quantité de fer observée ne paraît pas excessive, elle ne peut pas permettre d'affirmer un processus hémolytique (Docteur SARRUT).

La stéatose n'a jamais été observée.

Un certain degré de fibrose périlobulaire avec des travées rejoignant les espaces portes entre eux a été observé dans un cas seulement (n° 10).

AU TOTAL :

Les lésions hépatiques sont très modérées. On voit dans quelques cas des infiltrations de cellules inflammatoires intra-lobulaires et dans les espaces portes, elles sont parfois groupées en foyers évoquant des microabcès. Dans la plupart des cas, les images observées ne sont pas celles que l'on rencontre dans les foies septicémiques. Les lésions inflammatoires sont modérées, les abcès sont rares.

Les lésions des cellules hépatiques sont minimes, faites d'une discrète clarification du protoplasme, prédominant dans la zone centro-lobulaire.

La stase biliaire est absente dans plusieurs cas. Dans certains, elle est considérable, siège surtout dans les hépatocytes, les cellules de Küpffer, mais pas dans les canalicules ni dans les canaux biliaires. Ce fait, comparé aux taux sanguins de bilirubine conjuguée reste inexpliqué.

Il n'y a pas de stéatose , pas de fibrose (sauf dans le cas n° 10).

Les voies biliaires extra- et intra-hépatiques sont dans tous les cas normales. Il n'y a jamais été observé de signes d'inflammation au niveau des voies biliaires,ni des vaisseaux.

Dans les deux cas qui ont guéri (n° 3 et 6), les lésions sont réduites au minimum, le foie est pratiquement normal dans le cas n° 3.

2.- LES REINS

Ils ont été examinés chez tous les enfants décédés (n° 2, 4, 8, 10, 11).

ASPECT MACROSCOPIQUE :

Les voies excrétrices étaient dans tous les cas normales ; on n'a jamais observé d'obstacle à quelque niveau que ce soit. Les reins étaient souvent congestifs, augmentés de volume (n° 8 et 11, 40 gr. chacun, normale : 15 gr.) . A la coupe, dans le cas n° 8, on observait de petits points blanchâtres, au niveau de la corticale. Il s'agissait de petits abcès. Un prélèvement pour analyse abctériologique a montré la présence de colibacilles. Aucun prélèvement pour culture n'a été fait dans les autres cas.

ASPECT MICROSCOPIQUE :

Les lésions microscopiques sont très monomorphes. On observe : une infiltration cellulaire de l'interstitium, diffuse, mais prédominant souvent la corticale , n° 2, 4, 8, 10, 11, dans la corticale et la médullaire dans les cas n° 2, 8, 10 ; se prolongeant vers le hile sous forme de traînées inflammatoires dans le cas n° 10. Cette infiltration est faite de cellules rondes mono- ou polynucléées, elles se groupent parfois en microabcès (n° 8 et 10) centrés par des bacilles gram-négatifs (n° 8 : le prélèvement pour culture a permis de mettre en évidence un colibacille). En dehors de ce cas, la présence de bacille sur les coupes n'a pas été observée.

Les glomérules sont normaux dans les cas n° 2 et 4. Dans les cas 8 et 10 ils sont turgescents ; dans le dernier cas, ils sont souvent détruits par le processus inflammatoire.

Il n'a jamais été observé de thrombose vasculaire.

Les tubes sont souvent remplis par des cylindres granuleux et leucocytaires.

AU TOTAL :

Les lésions rénales sont celles d'une pyélonéphrite aiguë, elles prédominent dans la corticale, formant parfois des micro-abcès. Les voies excrétrices sont toujours normales.

3.- Les Méninges et le Cerveau

Ils ont été examinés dans 5 cas (n° 2, 4, 8, 10, 11). Un examen histologique a été fait dans 3 cas (n° 2, 4, 11).

ASPECT MACROSCOPIQUE :

Dans le cas n° 2 porteur d'une méningite purulente diagnostiquée ante-mortem, il existait une couche purulente sur toute la surface du cerveau et dans les ventricules. Cerveau et méninges étaient congestifs dans le cas n° 8. L'histologie de ce cas n'a pas été faite.

HISTOLOGIE :

Dans deux cas (n° 2 et 4), on a trouvé des lésions inflammatoires du cerveau et des méninges, avec des microabcès cérébraux dans le n° 4. Dans le n° 11, les lésions sont très particulières, désintégration des cellules gliales. Elles sont probablement dues aux graves désordres métaboliques survenus avant la mort.

4.- Autres Organes

Ils ne présentent pas d'intérêt particulier à l'étude. On observe parfois des foyers de condensation au niveau d'un lobe pulmonaire, mais sans suppuration. Les surrénales sont normales dans tous les cas. La rate est souvent le siège d'une hématopoïèse accrue.

DIAGNOSTIC

L'ictère, chez le nourrisson, est un symptôme commun à des affections très diverses. Le diagnostic exact de la maladie causale est l'un des problèmes cliniques les plus difficiles à cet âge. Les renseignements apportés par les épreuves biologiques n'ont pas, à cet âge, la même valeur que chez l'enfant plus âgé ou chez l'adulte. De plus, ils nécessitent des prises de sang abondantes et répétées.

Avant d'envisager le diagnostic différentiel du type d'ictère infectieux qui fait l'objet de cette étude, nous rappellerons brièvement les principaux éléments cliniques et biologiques sur lesquels il est possible d'en faire le diagnostic précocement :

CLINIQUE :

Le début survient vers le 10ème, 15ème jour de la vie. La période néo-natale était normale. Dans certains cas, l'ictère physiologique est survenu et a disparu dans des délais normaux. Ailleurs, il a pu manquer. Enfin, parfois la maladie se présente comme le renforcement brusque et inexpliqué d'un ictère néo-natal un peu prolongé.

La maladie se présente le plus souvent comme une jaunisse, d'apparition inopinée, parfois précédée pendant quelques jours de troubles digestifs vagues, accompagnés parfois d'une poussée fébrile. L'ictère résume la symptomatologie clinique de l'examen.

SUR LE PLAN BIOLOGIQUE :

Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont peu perturbées, la bilirubinémie est élevée, à prédominance conjuguée. Les urines contiennent des pigments biliaires.

A cet ictère, s'associent des signes infectieux. Il convient de les rechercher de principe : ils sont latents au début de la maladie et l'état général est excellent dans la plupart des cas. La fièvre est modérée ou absente. La numération-formule sanguine montre une leucocytose forte avec une polynucléose. La pyurie à colibacilles est retrouvée dans presque tous les cas.

L'hémoculture est souvent positive, au même germe. Il peut exister une méningite purulente, mais elle s'observe le plus souvent à la phase terminale de la maladie, après quelques jours d'évolution.

L'EVOLUTION :

Sous l'influence du traitement antibiotique dirigé contre les germes gram-négatifs, elle entraîne rapidement une clarification de l'ictère , tandis que la pyurie disparaît. En l'absence de traitement, en cas de traitement trop tardif ou mal adapté au germe causal, l'évolution peut être mortelle. Mais ce n'est peut-être pas la règle. Il existe probablement un certain nombre de pyuries néo-natales et d'ictères bactériens qui guérissent spontanément. Nous ne rapportons aucun cas de ce genre, car l'affection ayant été (par définition) méconnue, ces enfants n'ont pas été explorés.

A L'AUTOPSIE ON TROUVE :

1.- Au niveau des reins : une pyélonéphrite aiguë avec parfois des abcès miliaires de la corticale ; les voies basses sont normales et non atteintes par l'infection. Il n'y a pas de malformation.

2.- Au niveau du foie , les lésions sont extrêmement minimes. On ne trouve en aucun cas de lésions ressemblant à celles des hépatites spécifiques, virales ou parasitaires. Il n'y a pas de malformation des voies biliaires.

Un tel tableau clinique, biologique et évolutif permet d'éliminer rapidement les ictères prolongés : la jaunisse est apparue dès les premiers jours de la vie et a évolué d'une seule poussée pendant les 15 à 20 premiers jours.

Dans ce cadre, il faut ranger :

- l'ictère physiologique prolongé, fréquent chez le prématuré ; il peut durer 15 jours à 3 semaines. De type à bilirubine libre, puis mixte ;
- les ictères par malformation des voies biliaires et les ictères pseudo-malformatifs, fonçant progressivement depuis la naissance, de type à bilirubine conjuguée.

En fait, les ictères par infection bactérienne prêtent à discussion avec :

1.- Dans le cadre des ictères dont le début clinique est contemporain de la 2ème ou de la 3ème semaine :

- hémolyses,
- obstruction des voies biliaires,
- hépatites.

2.- Dans le cadre des ictères par infection bactérienne, il faut dégager les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques qui distinguent les ictères apparus après le 10ème jour de la vie , des ictères néo-nataux de la 1ère semaine.

1°.- LES ICTÈRES PAR HÉMOLYSE

Au cours de l'affection qui nous intéresse, si un processus hémolytique a été invoqué par certains auteurs au début de la maladie, expliquant la présence d'une hyperbilirubinémie mixte conjuguée et libre, en aucun cas, il n'est l'élément dominant ; et il reste même à faire la preuve de l'authenticité de son existence. Ce problème sera discuté plus en détails au chapître de la physiopathologie (page 136).

2°.- LES ICTÈRES PAR RÉTENTION PURE.

Atrésie des voies biliaires extra- ou intra-hépatiques, syndrome de la "bile épaisse". Le plus souvent, ces ictères débutent dans les premiers jours de la vie et se présentent comme la prolongation de l'ictère physiologique du nouveau-né. Il est facile d'éliminer ces cas de la discussion. Mais certaines atrésies des voies biliaires peuvent ne se manifester qu'au bout de quelques jours, voire seulement dans la 2ème ou 3ème semaine de la vie. Le diagnostic devient alors très difficile. Un certain nombre de caractères diffèrent cependant :

LE DEBUT :

Dans les ictères par obstruction, le début est le plus souvent progressif, la jaunisse fonce progressivement en quelques jours, parfois il est vrai avec des poussées successives. Un tel mode de début ne s'observe pas dans l'ictère par infection bactérienne. Il apparaît, nous l'avons vu, de façon soudaine, d'un jour à l'autre. La plupart des auteurs qui l'ont observé insistent sur cette particularité. Aucun ictère de cet âge n'apparaît aussi soudainement et de façon d'emblée maximum.

LES SIGNES CLINIQUES D'EXAMEN :

Dans les deux cas, il n'existe que peu de signes d'atteinte de l'état général : l'enfant est vif, l'appétit est longtemps conservé, la fièvre est inconstante au cours des ictères par infection bactérienne. Elle est absente dans les obstructions. L'hépatomégalie et la splénomégalie n'ont jamais, au cours des ictères infectieux, l'importance qu'elles peuvent acquérir au cours des ictères par obstruction. Elles n'ont jamais non plus la même dureté.

LES ELEMENTS BIOLOGIQUES :

Dans les deux cas, il n'y a pas au début de signe d'atteinte de la fonction cellulaire hépatique. La bilirubinémie est élevée et de type à prédominance directe. Une certaine quantité de bilirubine indirecte peut s'observer au cours des obstructions des voies biliaires. L'absence de stercobilinogène fécal se voit dans les deux maladies, mais les selles des ictères bactériens ne

sont jamais aussi décolorées que celles des atrésies des voies biliaires. Les transaminases sont légèrement élevées dans les atrésies, elles restent normales dans les ictères microbiens.

LES SIGNES INFECTIEUX :

Dans les ictères par obstruction, il n'existe aucun signe infectieux. La recherche et la mise en évidence d'un foyer infectieux, urinaire le plus souvent, sous la forme d'une pyurie à colibacilles, est un argument majeur en faveur de l'ictère bactérien. Il ne permet pas de présumer du mécanisme exact de la production de l'ictère dans ces cas, ceci reste encore très obscur. Mais il permet en tout cas d'affirmer que la maladie est due à une infection, dont la pyurie est une manifestation au même titre que l'ictère.

LA PONCTION-BIOPSIE HEPATIQUE :

Elle n'est pas nécessaire au diagnostic quand, par divers examens, on a pu mettre en évidence l'existence d'une infection bactérienne à germes gram-négatifs. Mais elle permet d'éliminer formellement les ictères d'autre nature en montrant l'absence de lésion spécifique. La stase biliaire, en particulier, quand elle existe, siège à l'intérieur des hépatocytes, et non pas dans les canalicules comme dans les malformations ou les syndromes pseudo-malformatifs.

AU TOTAL :

Le diagnostic entre ictère bactérien et ictère malformatif peut paraître assez facile. Mais il faut savoir être prudent. La présence d'une pyurie chez un nouveau-né peut être seulement le signe révélateur d'une malformation des voies urinaires. La présence concomitante d'un ictère ne doit pas faire parler systématiquement d'ictère bactérien ; il peut s'agir d'une malformation des voies biliaires. L'observation suivante est l'illustration de la difficulté du diagnostic dans ces cas.

L'enfant Murielle J..., née le 8 Mars 1964, est adressée dans le Service du Professeur LAPLANE, le 12 Mars 1964, au 4ème jour de la vie, pour ictère apparu le matin même.

Il s'agit d'un deuxième enfant ; la grossesse a été perturbée par des métrorragies pendant les premiers mois et un traitement par oestrogènes et progestérone avait été prescrit. L'accouchement avait été normal, à terme ; poids de naissance : 3.450 gr. Les premiers jours de la vie se sont déroulés normalement.

Le 4ème jour, on constate l'apparition d'une coloration ictérique des téguments, devenant rapidement très intense, flamboyante. La température est à 39°.

A l'entrée dans le Service du Professeur LAPLANE, on est frappé par l'intensité de l'ictère, la fièvre à 38°-39° et un bec de lièvre bilatéral total. La constatation d'une pyurie importante, à colibacille, puis à bacille proteus, d'une hémoculture positive au même germe, la fièvre, la leucocytose à la numération sanguine, font porter le diagnostic d'infection néo-natale septicémique avec ictère et entreprendre un traitement antibiotique intensif, tandis qu'une exsanguino-transfusion est pratiquée devant un taux de bilirubine très élevé.

L'évolution ne sera pas favorable : en effet, si dans une première phase, l'ictère semble pâlir, et si la fièvre disparaît, on assiste ensuite à une recrudescence de l'ictère et à une aggravation de l'état général. Le foie augmente de volume et devient dur ; les examens biologiques montrent des signes de rétention biliaire. On découvre les signes cliniques d'une coarctation. On pense alors que les signes d'infection sont peut-être secondaires à une malformation urinaire et que celle-ci se place dans le cadre d'un syndrome malformatif complexe, associant la gueule de loup, la coarctation et peut-être une malformation des voies biliaires. Le décès survient le 25 Avril 1964.

A l'autopsie : (Docteur FONTAINE)

Il existe de nombreuses malformations :

- bec de lièvre bilatéral total,
- coarctation de l'aorte ,

- gros foie de cholostase : la vésicule biliaire est absente, les voies biliaires extra-hépatiques sont réduites à un petit cordon, il n'y a pas de canal cystique ;
- l'artère hépatique et la veine porte sont anormales ;
- la veine cave inférieure est malformée ;
- le rein gauche est hypoplasique, il existe un méga-uretère bilatéral.

A l'examen histologique : on trouve des signes d'infection diffus :

- au niveau des reins, sous forme d'infiltrats cellulaires groupés parfois en microabcès avec des amas microbiens ;
- au niveau du foie, sous forme d'infiltration cellulaire des espaces portes.

Il existe, en outre, des signes de cirrhose très intenses.

En conclusion : l'apparition d'un ictère au 4ème jour de la vie, associé à des signes d'infection : hémoculture positive, infection urinaire, leucocytose à polynucléaires, avaient fait porter le diagnostic d'ictère septicémique. Une exsanguino-transfusion et un traitement antibiotique intensif n'ont pas entraîné de régression de l'ictère, dont l'intensité continue d'augmenter, tandis que le foie devient dur et que la formule bilirubinique est à prédominance de bilirubine conjuguée. Cette évolution fait évoquer l'existence de malformations multiples. Celles-ci seront confirmées à l'autopsie de la malade et permettent d'expliquer la symptomatologie clinique.

Rappelons, pour terminer, que dans aucun de nos cas nous n'avons trouvé de malformation des voies urinaires ni des voies biliaires.

3°.- LES ICTÈRES PAR HÉPATITES

L'hépatite à virus A ou B, l'hépatite herpétique peuvent débuter vers 15 jours à 3 semaines.

- L'hépatite herpétique atteint surtout les prématurés. L'atteinte du foie est le plus souvent noyée parmi les autres éléments cliniques de la maladie : localisations cutanées, muqueuses, hémorragies, convulsions. La mort survient rapidement en quelques jours et à l'examen histologique du foie, les lésions sont spécifiques : nodules nécrotiques irrégulièrement répartis, à la périphérie desquels on voit des cellules hépatiques porteuses d'une inclusion intranucléaire caractéristique.

- L'hépatite à virus présente quelques points communs avec l'hépatite bactérienne: le début survient vers 10 à 15 jours, souvent précédé de troubles digestifs non spécifiques, vomissements, inappétence. L'ictère est souvent intense, cependant l'intensité maximum n'est pas atteinte d'emblée mais en quelques jours. La bilirubinémie est mixte, à prédominance conjuguée. Les urines contiennent en abondance des sels et des pigments biliaires. Les altérations des fonctions hépatiques : hypoprothrombinémie, hypoaccélérinémie et hypoconvertinémie n'ont pas de valeur, car il existe un déficit normal à cet âge. Les tests de floculation sont dans les deux cas négatifs.

Les éléments essentiels du diagnostic sont :

- En faveur de l'ictère par hépatite, l'existence d'un ictère maternel récent.

- En faveur de l'ictère bactérien : la présence d'un foyer infectieux, pyurie, méningite latente cliniquement, hémoculture positive, leucocytose à polynucléaires à la numération formule sanguine et, enfin, le test thérapeutique et l'examen histologique par ponction-biopsie hépatique.

- L'hépatite à virus donne toujours, au début du moins, des altérations hépatiques : au niveau des hépatocytes, une clarification cellulaire, une pycnose nucléaire, une stéatose, signes de souffrance cellulaire pouvant aller jusqu'à la nécrose et prédominant à la périphérie du lobule.
Une régénération cellulaire sous forme de cellules plurinucléées, parfois de cellules géantes. Une rétention pigmentaire intra-cellulaire et intra-canaliculaire, une infiltration inflammatoire au niveau des espaces portes.

- Au cours des ictères par infection bactérienne , les lésions histologiques sont toujours minimes ; dans les premiers jours de la maladie, elles sont même pratiquement absentes. Les signes de souffrance cellulaire, quand ils se voient, sont tardifs et non spécifiques : clarification cellulaire discrète, à prédominance centro-lobulaire, sans signes de nécrose, sans cellules géantes. La stéatose peut s'observer, elle survient tardivement et est analogue à celle que l'on peut voir chez des enfants décédés après une longue maladie et perfusés pendant un certain temps.
La rétention pigmentaire est surtout intra-cellulaire et Küpfférienne. Il n'y a pas de signe de régénérescence, pas de cellules multinucléées, pas de cellules géantes, pas de néo-canalicules biliaires.

  Au total, pour un observateur même non averti, l'aspect du foie de ces sujets est presque celui d'un foie normal. On ne peut faire de confusion avec une hépatite virale.

EN FAIT :

Dans la plupart des cas, le diagnostic d'hépatite à virus est un diagnostic d'élimination. L'histologie du foie est différente, mais dans beaucoup de cas, il n'est pas possible de faire une ponction-biopsie, l'altération des fonctions de coagulation l'interdisant sous peine d'accidents graves.

4°.- L'ICTÈRE BACTÉRIEN CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 10 JOURS

La différence d'âge suffit théoriquement à distinguer les ictères par infection bactérienne du nouveau-né âgé de moins de 10 jours, des cas qui nous intéressent concernant des enfants de plus de 10 jours. Le tableau clinique, les signes biologiques et l'évolution sont différents, bien que l'agent causal, le colibacille, soit en cause dans les deux cas.

Dans les premiers jours de la vie, l'ictère fait partie d'un tableau septicémique :

Il est d'intensité variable, tantôt flamboyant, tantôt très pâle. Surtout, il n'est pas le seul élément de la symptomatologie. Il est accompagné d'un cortège de signes cliniques de gravité : fièvre ou hypothermie, cyanose, détresse respiratoire, troubles digestifs, signes neurologiques, hypotonie, convulsions, ballonnement abdominal. Il faut rechercher des localisations purulentes viscérales : pleurésie purulente, méningite suppurée, péritonite. Ces localisations infectieuses ne sont pas toujours évidentes cliniquement, elles ne seront souvent mises en évidence que par la radiographie thoracique, la ponction lombaire systématique. Parfois, elles ne seront découvertes qu'à l'autopsie.

Un tel tableau de gravité n'est pas fréquent au cours de l'ictère bactérien de l'enfant de plus de 10 jours. Il peut se voir cependant, soit dans les cas vus tardivement après plusieurs jours d'évolution, soit parfois d'emblée. Dans la plupart des cas, cependant, la maladie paraît moins grave, l'ictère résume la symptomatologie et il faut rechercher les signes infectieux, prendre la température toutes les trois heures, faire un culot urinaire , une hémoculture et une ponction lombaire.

La plupart des publications concernant les ictères par infection bactérienne chez le tout-petit comprennent des enfants âgés de moins et de plus de 10 jours au début de la maladie. Il est possible de comparer les signes de gravité apparents des deux séries d'âge. L'étude la plus significative est celle de HAMILTON : 24 cas d'ictères bactériens chez des enfants âgés de 1 à 92 jours . Sur les 8 enfants âgés de moins de 10 jours, 6 paraissent d'emblée gravement malades (n° 1, 2, 4, 6, 7, 8). Ils sont âgés respectivement de 1, 1, 4, 6, 6, 7 jours. Deux seulement ne paraissent pas très malades (n° 3 et 5), âgés de 4 et 5 jours.

Sur les 16 enfants âgés de plus de 10 jours : 4 seulement étaient gravement malades dès le premier examen (n° 9, 11, 23, 24). Ces enfants étaient âgés respectivement de 14, 17, 86, 92 jours.

Sur le plan étiologique, on retrouve fréquemment dans les antécédents des enfants de moins de 10 jours atteints d'ictère septicémique des difficultés de l'accouchement : rupture prématurée des membranes, forceps, etc... Il existe fréquemment une infection ombilicale. Chez les enfants de plus de 10 jours, il est moins fréquent de trouver de tels antécédents.

Enfin, l'évolution est différente suivant l'âge : l'ictère néo-natal septicémique des enfants les plus jeunes évolue, en règle rapidement vers la mort en quelques jours, quelle que soit la précocité du diagnostic et du traitement. Il semble que l'on arrive toujours trop tard, les lésions constituées étant alors irréversibles. On découvre souvent à l'autopsie une méningite purulente, une pleurésie, une péricardite, une péritonite, qui étaient passées inaperçues à l'examen clinique ante-mortem.

L'évolution traitée des cas qui nous intéressent est différente. Certes, il existe quelques cas où l'évolution est mortelle malgré le traitement, le diagnostic ayant été fait précocement et le traitement aussitôt commencé et bien conduit. Tous les cas avec méningite purulente ont évolué de cette façon. Mais ces cas ne sont pas la majorité. La plupart des décès sont dus à un retard apporté au diagnostic et au traitement ; les enfants vus précocement et traités tôt guérissent le plus souvent.

Sur le plan anatomo-pathologique, les différences sont également nettes :

Dans les septicémies avec ictère chez l'enfant de moins de 10 jours, les lésions histologiques sont très intenses : infiltration cellulaire diffuse par des cellules inflammatoires avec des foyers infectieux localisés, formant de nombreux micro-abcès disséminés dans tous les viscères : poumons, reins, foie, cerveau, méninges, surrénales. Le caractère nécrotique de ces foyers infectieux est assez particulier au colibacille.

Les altérations que l'on observe chez l'enfant de plus de 10 jours, à l'examen des prélèvements de foie par ponction-biopsie pendant la vie du malade, sont minimes. Il n'y a pas de micro-abcès. L'aspect du foie est presque normal.

AU TOTAL :

Il nous semble qu'un certain nombre de caractères cliniques, biologiques, évolutifs et histologiques de l'infection bactérienne avec ictère sont différents suivant que l'enfant est âgé de moins ou de plus de 10 jours. Les différences sont-elles dues au fait que, dans le premier cas, il s'agit d'infection septicémique et, dans le second, de bactériémies ?

Il est difficile de conclure de façon formelle à ce sujet. Il nous semble cependant que ces faits sont intéressants et méritent d'être signalés.

PHYSIOPATHOLOGIE

Il convient tout d'abord de rappeler quelles sont les particularités cliniques de l'ictère bactérien du nouveau-né, qui en font l'originalité dont le mécanisme mérite discussion.

La maladie se présente cliniquement comme un ictère apparu aux environs de la troisième semaine de la vie, chez un enfant dont l'ictère physiologique, s'il est apparu, a le plus souvent déjà disparu depuis quelques jours. Les urines sont de coloration foncée. On y trouve des pigments biliaires, parfois de l'urobiline. Les selles sont parfois décolorées les premiers jours.

Il existe souvent un cortège infectieux discret : léger mouvement thermique. Il peut manquer. A la numération-formule sanguine, on observe une leucocytose à polynucléaires. L'hémoculture est parfois positive. La pyurie est constante. La culture des urines permet de mettre en évidence dans la plupart des cas des bacilles gram-négatifs.

L'état général est bien conservé ; il n'existe pas de signes cliniques d'insuffisance hépatique.

Sur le plan biologique : la bilirubinémie est très élevée, la formule bilirubinique est à nette prédominance de bilirubine conjuguée, mais la bilirubine libre est, elle aussi, augmentée par rapport à la normale. Les tests de floculation sont, le plus souvent, négatifs, le taux des transaminases sériques est normal.

L'examen histologique du foie par ponction-biopsie ne montre que des lésions très discrètes des hépatocytes, prédominant dans la région centrale du lobule. Il existe parfois une certaine infiltration cellulaire, et dans un cas nous avons trouvé un foyer de nécrose inflammatoire localisé. Les reins sont le siège de lésions de pyélonéphrite plus ou moins intense, semblant prédominer dans la corticale.

Spontanément, dans les cas non traités ou traités trop tardivement que nous avons observés, l'évolution a été mortelle, par généralisation infectieuse, parfois méningite purulente.

Sous l'influence d'un traitement antibiotique adapté pour combattre ce les germes gram-négatifs, la guérison a été chaque fois spectaculaire ; l'ictère régresse rapidement, l'infection urinaire est plus lente à se réduire, la fièvre disparaît, l'état général s'améliore. La guérison se fait sans séquelle.

Dans la physiopathologie de cette affection, un certain nombre de points sont à discuter :

- les modes de contamination du nouveau-né ;
- la pyurie, dans le cadre infectieux et dans ses relations avec
- l'ictère.

C'est, en effet, ce dernier symptôme qui donne à la maladie son aspect clinique si particulier.

I.- PHYSIOPATHOLOGIE DE L' INFECTION

Dans la plupart des publications concernant des observations d'infection néo-natale, les auteurs se sont attachés à définir les modes de contamination habituels du nouveau-né.

Il faut remarquer, cependant, que les enfants faisant l'objet de telles études sont, le plus souvent, âgés de quelques jours et atteints de septicémies gravissimes d'aspect clinique classique.

Pour les cas qui nous intéressent, qui concernent des enfants de plus de 10 jours, ayant donc dépassé la période néo-natale immédiate et dont la maladie ne répond pas aux critères définissant la septicémie, mais plutôt la bactériémie, le problème n'est pas aussi simple. Les auteurs qui ont publié de telles observations d'ictères par infection bactérienne ne se sont pas penchés de façon minutieuse sur le problème de la contamination pour ces infections initialement latentes et avec ictère tardif.

Nous rappellerons quelles sont les conceptions classiques de l'infection néo-natale, en envisageant dans quelle mesure on peut appliquer les théories admises, dans le cas des ictères infectieux bactériens des nouveaux-nés de plus de 10 jours.

- Quels sont les modes de contamination bactérienne du nouveau-né ?

- Quelles sont les voies de pénétration des germes à cet âge ?

Il faut donc envisager successivement trois périodes :

. la période post-natale,
. la période anté-natale,
. et le moment de l'accouchement proprement dit.

1.- APRES L'ACCOUCHEMENT :

La contamination bactérienne du nouveau-né se fait par voie aérienne ou digestive, ou par l'intermédiaire d'une infection ombilicale.

Le germe virulent, staphylocoque mais aussi parfois colibacille, est apporté par l'entourage : par la mère elle-même, à l'occasion d'un foyer infectieux mal contrôlé ; par le personnel soignant ; par le matériel non stérile servant aux soins.

Dans de nombreuses épidémies de crèche, le germe infectant et son agent vecteur ont pu ainsi être mis en évidence. Il faut toutefois signaler qu'il s'agit beaucoup plus souvent de staphylocoques que de colibacilles.

Dans les cas qui nous intéressent, d'infections bactériennes avec ictère, les auteurs ayant publié des observations ne donnent pas grande précision.

Une contamination post-natale est possible dans trois de nos cas :

- Dans le cas n° 7 , où l'ictère est survenu quelques jours après une infection rhinopharyngée, le prélèvement nasal a montré la présence de bacille pyocyanique.

- Dans le cas n° 5, il existait une infection cutanée tenace, mais il n'a pas été fait de prélèvement pour étude bactériologique.

- Dans le cas n° 10, l'enfant avait présenté une pneumopathie quelques jours avant l'apparition de l'ictère.

Dans ces trois cas, on peut affirmer qu'il existait un foyer infectieux ayant précédé l'apparition de l'ictère et de la pyurie. Manquant d'arguments suffisants, en particulier bactériologiques, nous ne pouvons que signaler le fait sans tirer de conclusion quant au mode de contamination de ces enfants.

2.- PENDANT LA GROSSESSE :

Les infections maternelles peuvent se transmettre au foetus par voie placentaire ; les plus connues de ces infections sont virales : rubéole, etc... ou parasitaires : paludisme, toxoplasmose.

Pour ce qui est de l'infection bactérienne, le fait est certain dans le cas de la listériose, de la syphilis, de la tuberculose. La transmission des infections à germes communs de la mère au foetus pendant la gestation n'est pas fréquente. Les septicémies maternelles à germes communs ou à gram-négatifs seraient plutôt causes d'accouchement prématuré et de mortinatalité que d'infection néo-natale. La propagation d'une endométrite au liquide amniotique est exceptionnelle.

3.- AU COURS DE L'ACCOUCHEMENT PROPREMENT DIT :

Quand les membranes sont rompues, l'infection ovulaire est obligatoire. Elle survient au bout de quelques heures et est due à l'ascension des germes du vagin. Après avoir infecté le liquide amniotique, les germes traversent le cordon et gagnent le foetus par les veines ombilicales.

La contamination par déglutition ou aspiration de liquide amniotique infecté ou de sécrétions vaginales est possible. Dans le cas des ictères infectieux du nouveau-né, ce mode de contamination bactérienne est possible, mais on ne peut pas le prouver.

Il n'existe, à notre connaissance, qu'une seule observation dans la littérature, où la contamination ait pu être faite de cette façon : il s'agit de l'observation de KAPLAN ; il a pu montrer, en effet, que les caractéristiques antigéniques et biochimiques du germe isolé chez l'enfant étaient identiques à celles du germe isolé des voies génitales de la mère.

Certaines circonstances favorisent la survenue d'une infection néo-natale :

- difficultés de l'accouchement ,
- et accouchement prématuré.

Les difficultés de l'accouchement les plus fréquemment notées sont . la rupture prématurée des membranes,
. l'extraction de siège,
. les manoeuvres intra-utérines et
. l'application de forceps.

Il ne nous pas été possible, par l'étude de la littérature et à la lumière de nos observations personnelles, de retrouver de tels facteurs favorisants de l'infection dans le cas des ictères bactériens.

L'accouchement prématuré : il est, en fait, difficile de savoir exactement si l'enfant est né prématurément parce qu'infecté ou s'il a été plus facilement infecté parce que prématuré. En fait, les deux facteurs s'intriquent.

La plupart des auteurs ayant publié des observations de septicémies néo-natales s'attachent à rechercher la cause et la porte d'entrée de cette infection.

C'est ainsi qu'un grand nombre font état de difficultés de l'accouchement, de rupture prématurée des membranes, etc... Ces observations concernent presque toujours des enfants de moins de 10 jours. A défaut de l'examen du placenta et du cordon, il est encore possible à cette date de faire une enquête infectieuse auprès de la mère.

Pour les cas qui nous intéressent, concernant des enfants âgés de plus de 10 jours, la moyenne d'âge au début de la maladie étant de 18 jours, une telle enquête s'est toujours révélée négative. Nous n'avons jamais retrouvé de preuve certaine de l'existence d'une infection maternelle au moment de l'accouchement.

Comment s'est faite la contamination des enfants dans les cas d'infection bactérienne avec ictère ?

On peut seulement soulever deux hypothèses :

- la première est que la contamination s'est faite par voie sanguine, selon les modes classiques de contamination du nouveau-né ;
- la seconde est que la contamination s'est produite après la naissance, par voie aérienne ou digestive.

L'observation n° 7 de nos cas semble être due à une inoculation par voie aérienne : cet enfant a présenté une infection urinaire et un ictère quelques jours après la survenue d'une rhinite purulente. Les prélèvements rhinopharyngés ont montré la présence d'un bacille pyocyanique. Aucun germe n'a été trouvé dans le sang ni dans les urines (il existait seulement une pyurie amicrobienne), mais le traitement avait déjà été commencé quelques jours auparavant. La porte d'entrée microbienne dans ce cas est peut-être la rhino-pharynx. Ce cas est d'ailleurs le seul où une porte d'entrée ait pu être mise en évidence.

II.- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PYURIE

Avec l'ictère, la pyurie est un des symptômes principaux de l'infection bactérienne, telle qu'elle se présente dans les cas qui font l'objet de cette étude.

Les questions qu'elle soulève sont les suivantes :

- Est-elle fréquente au cours des infections néo-natales en général ?
- Quels sont les critères diagnostiques ?
- S'accompagne-t-elle de malformations des voies urinaires ?
- Quelle est sa place dans le cadre de l'infection néo-natale avec ictère ?

La pyurie est une manifestation très fréquente des infections graves du nouveau-né.

A.- Au cours des septicémies néo-natales : sur 353 cas recueillis dans la littérature, suivant les critères de SILVERMAN, on trouve 62 infections urinaires, 58 à colibacilles, 4 à germes pyogènes. De tels chiffres ne reflètent pas la réalité : de nombreux auteurs , en effet, ne mentionnent pas si l'examen cytobactériologique avait été pratiqué dans chaque cas, et combien étaient restés négatifs. SMITH attribue une grande valeur à cet examen , mais regrette que dans sa série il n'ait pas été fait plus souvent.

B.- Si l'on examine les études où l'examen des urines a été pratiqué de façon systématique, la pyurie apparaît extrêmement fréquente : SILVERMAN : 2 cas, 13 examens d'urines, 12 pyuries.

C.- La fréquence de la pyurie au cours des infections bactérionnes avec ictère chez des enfants de 0 à 30 jours paraît aussi très grande : sur 107 cas,triés parmi les 353 infections néonatales que nous avons eu l'occasion de consulter dans la littérature, 37 pyuries. Le germe est 34 fois du groupe coliforme, 2 fois un pyogène. Mais tous les auteurs n'ont pas fait d'examen systématique des urines. HAMILTON ayant fait 18 examens chez ses 24 malades, trouve 16 pyuries.

D.- Dans les cas qui nous intéressent particulièrement, concernant des enfants de plus de 10 jours, dans les observations de la littérature, l'examen des urines a été fait 34 fois sur 43 malades. 29 enfants sont porteurs d'une pyurie ; dans 5 cas seulement, il n'y a ni pus, ni germe.

Parmi nos 11 cas personnels, 9 sont porteurs d'une pyurie, avec absence de germe dans les deux cas. L'un de ces enfants avait reçu un traitement antibiotique avant l'examen.

L'examen des urines à cet âge ne peut se faire de la même façon que chez l'enfant plus grand ou l'adulte.

Les urines sont recueillies, le plus souvent, par sondage chez la fille et en posant un tube stérile sur la verge, chez le garçon.

L'examen en laboratoire se fait après centrifugation, étalement sur lame et coloration.

Il n'est pas possible de cette façon d'apprécier le débit par minute des leucocytes. C'est pourquoi, beaucoup, en plus de l'examen après centrifugation étalement et coloration , placent quelques gouttes dans une cellule de Malassez. Ils évaluent ainsi, à défaut du débit par minute des leucocytes, la quantité de cellules contenues dans 1 ml.

Il est possible de même de compter la quantité de germes contenus dans 1 ml. d'urines, en ensemençant une certaine quantité d'urines diluées dans une boite de Pétri et en comptant le nombre de colonies qui se sont développées.

Un certain nombre de remarques s'imposent :

Une leucocytose élevée n'est pas toujours synonyme d'infection urinaire. HALVORSEN,examinant de nombreux enfants ayant souffert d'anoxie à la naissance, trouve dans ces cas une leucocyturie élevée, jusqu'à 1.400/mm3 et ce pendant une dizaine de jours, sans qu'il existe une infection quelconque.

Les études bactériologiques sont très difficiles et prêtent à discussion : beaucoup d'auteurs ensemencent les urines prélevées après miction spontanée dans un récipient stérile, et examinent les résultats de façon critique, en ne tenant compte que des cultures nombreuses avec prédominance nette d'un germe, pour conclure.

Cependant, JAMES de cette façon trouve 82 examens positifs à escherichia Coli et proteus sur 100 enfants normaux !

Pour l'examen bactériologique, le cathétérisme est ainsi toujours préférable. Il est facile chez la fille, et donne des garanties suffisantes d'asepsie. Certains le pratiquent même chez le garçon. La plupart s'en abstiennent par crainte de traumatisme et d'infection provoquée par les instruments.

La plupart des auteurs actuels n'admettent de parler d'infection urinaire qu'en présence de pus et de germes à l'examen. Ils tolèrent à la rigueur les pyuries sans bacilluric, mais considèrent les bacilluries sans pyuries comme sans valeur.

Il semble bien que cette notion doive être un peu révisée. Il existe, en effet, des observations d'infection bactérienne néo-natale grave, avec bactériurie importante, sans pyurie.

CRAIG cite 3 cas de bacillurie sans pyurie, chez des nouveaux-nés atteints de septicémie. SILVERMAN rapporte un cas de septicémie néo-natale avec bactériurie sans pyurie (cas n°3). L'enfant était porteur du même Escherichia acidi lactici dans le sang et dans l'urine. Ces auteurs n'ont pas compté le nombre de bacilles contenus dans 1 mà. d'urines. L'interprétation de leurs cas est ainsi très sujette à caution, quand on se rapporte aux critères modernes de la bacillurie sans pyurie; plus de 100.000 bacilles par mm3.

Dans les cas qui nous intéressent, il n'a jamais été signalé de bactériurie sans pyurie. Tous ceux que nous avons observés étaient porteurs d'une pyurie franche, deux fois microbienne, une fois en raison d'un traitement antibiotique commencé avant le prélèvement.

La pyélonéphrite est-elle la porte d'entrée de l'infection, en d'autres termes s'agit-il d'une infection urinaire ascendante avec bactériémie secondaire, ou est-elle un foyer infectieux secondaire à une inoculation microbienne par voie sanguine ?

S'il s'agissait d'une infection par voie ascendante, on devrait trouver des signes d'infection du bas-appareil, uretères et vessie ; de plus, on sait que ces infections urinaires chez le nouveau-né sont très souvent secondaires à une malformation des voies urinaires.

Dans les cas de BERNSTEIN et de SILVERMAN, les lésions sont exclusivement rénales, formées d'infiltration leucocytaire et de micro-abcès. Les bassinets, les uretères et la vessie sont normaux. Il en est de même dans nos cas. A l'examen histologique des reins, les lésions siègent principalement dans la corticale.

Quelle est la fréquence des malformations des voies urinaires ?

Beaucoup d'auteurs ont négligé l'examen des voies urinaires in-vivo parmi les enfants guéris de la septicémie et ne le mentionnent pas dans leurs protocoles d'autopsie. Il est ainsi difficile de se faire une opinion sur ce sujet.

SILVERMAN dit éliminer de ses études des septicémies néo-natales tous les cas où il existait une malformation. Il cite pourtant sur 24 cas, 13 examens urinaires et 12 pyélonéphrites, 3 anomalies des voies urinaires, 2 découvertes à la pyélographie et une à l'autopsie.

DUNHAM, sur 39 septicémies, trouve 3 infections urinaires, 2 malformations, 1 non examiné.

HAMILTON, dans son étude de 24 enfants atteints d'ictère au cours d'une infection bactérienne, fait un examen d'urines 18 fois, trouve 16 pyuries, fait 6 U.I.V. et trouve 3 anomalies.

Dans aucun cas, on ne décrit le type exact des malformations trouvées.

Au cours des infections bactériennes de nourrissons âgés de plus de 10 jours, parmi les 43 cas recueillis dans la littérature et parmi les 11 qui font l'objet de cette étude, nous n'avons retrouvé aucune malformation rénale patente, aussi bien par l'U.I.V. faite chez les enfants guéris, que lors de l'autopsie.

AU TOTAL :

L'infection urinaire est un symptôme très fréquent, retrouvé de façon quasi constante au cours des ictères infectieux microbiens du nouveau-né. La pyurie est toujours due à un bacille gram-négatif. C'est un signe d'une très grande valeur diagnostique, car il rattache l'ictère à sa cause et permet d'isoler le germe et de tester sa sensibilité aux divers antibiotiques.

La pyurie amicrobienne est possible, en cas de traitement antibiotique précoce, commencé avant le prélèvement.

Sur le plan infectieux, quelle est sa signification ?

Au cours des septicémies néo-natales se déclarant dans les premiers jours de la vie, le germe inoculé par voie sanguine colonise de nombreux organes. La pyurie existe ; elle est le plus souvent noyée dans le tableau de l'infection généralisée, parmi les localisations méningées, pleurales, péritonéales, hépatiques.

A l'autopsie, on trouve des microabcès dans tous les organes et, en particulier, dans le foie.

Au cours des ictères par infection microbienne, il n'en est pas de même. La pyurie est pendant de nombreux jours la seule localisation apparente de l'infection.

On peut admettre que la maladie s'est déroulée de la façon suivante : l'inoculation bactérienne, survenue lors de l'accouchement ou peu après, se fait par voie sanguine par les veines ombilicales, ou par les voies respiratoires. L'infection se localise dans les reins et reste latente pendant un certain temps. Un examen d'urines révèlerait peut-être à ce moment la présence d'une bactériurie isolée. Mais les enfants n'étant pas apparemment malades, ne sont l'objet d'aucun examen. La pyélonéphrite se déclare quelques jours plus tard, sous l'influence de facteurs inconnus. Elle est longtemps isolée, et s'accompagne d'un ictère dont le mécanisme reste à élucider. Ce n'est que tardivement, en l'absence de traitement, que l'infection se généralise, réalisant une septicémie secondaire, avec les localisations méningées, péritonéales, que nous avons observées dans nos cas et à l'examen de la littérature.

Il s'agit au total d'une bactériémie avec pyélonéphrite et ictère.

Reste à envisager comment on peut expliquer l'ictère au cours de cette infection.

III.- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ICTERE

Nous avons déjà vu les particularités cliniques et biologiques qui distinguent le type d'ictère qui fait l'objet de cette étude des autres ictères du même âge. Nous les résumons très brièvement :

- ictère apparu à la troisième semaine de la vie,
- existence d'un foyer infectieux clinique certain, mais discret ;
- découverte d'un foyer infectieux urinaire, à bacilles gram-négatifs, hémoculture positive dans quelques cas ;
- les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales. A l'examen histologique, le foie apparaît peu modifié, et de façon non spécifique ;
- sous l'influence d'un traitement antibiotique bien conduit, tous les symptômes de la maladie régressent en quelques jours.

HISTORIQUE DES THEORIES PROPOSEES :

- En 1931 : DUNHAM décrit des lésions cellulaires d'hépatite diffuse et de nécrose.
- En 1949 : SILVERMAN ébauche les grandes lignes des constatations biologiques et anatomo-pathologiques qui serviront à toutes les discussions ultérieures :
  - il ne trouve pas de lésions inflammatoires hépatiques, une seule fois des signes de pyléphlébite ;
  - il pense que ces ictères infectieux sont de nature hémolytique. Les taux élevés de la bilirubine libre au premier examen seraient assez en faveur de cette hypothèse, mais il préfère ne pas conclure, tenant pour argument que l'immaturité hépatique, ainsi que l'état variable de l'hydratation de ces sujets, rendent l'interprétation des résultats très aléatoire.
- En 1958 : PIELAGE en 1960, KAPLAN considèrent que la jaunisse est un signe de septicémie, même si l'hémoculture est

négative. Cette jaunisse témoigne de l'hépatite infectieuse, mais ils ne donnent pas d'explication sur sa nature.

- Enfin, en 1956, BERNSTEIN, en 1963 HAMILTON, abordent les points essentiels de la discussion. Ils admettent que plusieurs facteurs entrent en jeu :

  . une hémolyse due au passage de bacilles gram-négatifs dans le sang ;

  . une atteinte toxique du foie sous l'influence des toxines bactérionnes.

Les particularités métaboliques du nouveau-né et les déficits enzymatiques physiologiques de cet âge donnent aux symptômes leur aspect si particulier.

DISCUSSION

Il n'est pas possible de dire que dans les ictères bactériens du nourrisson, le mécanisme physiopathologique en cause soit, à l'état pur, . une rétention,
. une hépatite ou
. une hémolyse.

Les symptômes cliniques, les résultats des examens biologiques et l'anatomopathologie mêlent en effet les trois phénomènes. De plus, il faut à chaque moment de la discussion tenir compte des particularités biologiques propres au nouveau-né, ce qui complique encore le problème.

Les capacités fonctionnelles du foie du nouveau-né sont beaucoup plus faibles que celles de l'enfant plus grand ou de l'adulte, du fait d'un équipement enzymatique encore insuffisant.

Les capacités de glycuro-conjugaison, en particulier, sont très faibles et peuvent se trouver débordées en cas d'apport excessif de bilirubine libre. C'est ce qui se passe au cours de l'ictère néo-natal.

L'excrétion de la bile hors des cellules est, elle aussi, faible. Ainsi s'explique le fait que dans la plupart des ictères de cet âge, la bilirubinémie soit le plus souvent mixte, libre et conjuguée.

Il existe, à l'état normal, un certain déficit en facteurs de la coagulation, portant essentiellement sur la prothrombine et la proconvertine.

Le protidogramme du sang n'est pas identique à celui de l'enfant plus grand. En particulier, il n'existe qu'une petite quantité de lipoprotéines. Les tests de floculation classiques, Hanger, Mac Lagan, etc... explorant des modifications de cette fraction protidique, sont ainsi le plus souvent négatifs. L'étude de la transaminasémie GPT et GOT est, elle aussi, d'interprétation difficile à cet âge (KOVE). Au cours de l'ictère physiologique, elle est normale, quelle que soit l'importance de la bilirubinémie.

L'aspect clinique et biologique de l'ictère des infections bactériennes du nouveau-né, n'est ni celui d'une hépatite, ni celui d'une hémolyse, ni celui d'une obstruction à l'état pur. Nous pensons qu'il est préférable d'envisager successivement quels sont les éléments hémolytiques, hépatitiques et rétentionnels de la maladie.

1°.- Les Signes de Cholostase :

Dans les ictères par infection bactérienne du nouveau-né, il existe des signes de cholostase :

- l'intensité de l'ictère,
- la présence de pigments biliaires dans les urines,
- le caractère conjugué de la bilirubine,
- l'absence d'altération des fonctions cellulaires hépatiques.

Mais le syndrome est moins net que dans les ictères obstructifs : atrésie des voies biliaires ou syndrome de la bile épaisse. La rétention biliaire, en effet, n'est pas totale.

En faveur de la rétention plaident :

- l'intensité de l'ictère et de la bilirubinémie conjuguée,
- la présence de pigments biliaires dans les urines ;
- l'absence d'altération des fonctions cellulaires hépatiques.

Mais il ne s'agit pas d'une rétention totale. Les selles ne sont pas complètement décolorées, on y trouve une certaine quantité de stercobilinogène. Dans certains cas, on trouve de l'urobiline dans les urines, ce qui témoigne du passage de bile dans l'intestin.

Sur le plan anatomo-pathologique et histologique, existe-t-il des arguments en faveur d'une rétention pigmentaire ?

Les voies biliaires extra-hépatiques et intra-hépatiques sont normalement perméables, nous n'avons jamais observé de malformation, jamais de lithiase.

Il ne s'agit pas non plus d'une obstruction d'origine inflammatoire, par angiocholite par exemple. On ne trouve jamais de signe d'infection des voies biliaires ; dans le cas n° 9, la culture de la bile pratiquée post-mortem est restée stérile.

L'examen des coupes histologiques montre qu'il existe un certain degré d'accumulation de pigments. Il faut cependant souligner quelques particularités :

- la rétention pigmentaire ne siège pas dans les capillicules ni dans les canalicules biliaires sous forme de thrombi, comme on le voit au cours des hépatites obstructives ou les malformations des voies biliaires ;

- l'accumulation de pigments siège dans les hépatocytes, cela est très net pour plusieurs observations, n° 8 en particulier. Il s'agit de bile, ce pigment prend la coloration de Stein.

Mais dans d'autres observations, on n'a pu mettre en évidence une accumulation intra-cellulaire importante de pigment biliaire. Pourtant ces enfants avaient un taux de bilirubine conjuguée très élevé (n° 2, 3, 4, 6).

La rétention biliaire par incapacité d'excrétion de la bile hors des cellules hépatiques a été invoquée par de nombreux auteurs, nous l'avons déjà vu, pour expliquer cette rétention pigmentaire intra-cellulaire. Dans cette hypothèse, la conjugaison de la bilirubine au niveau des hépatocytes est normale, mais l'excrétion hors des cellules est entravée. L'hyperbilirubinémie en prédominance conjuguée, l'absence de stercobilinogène dans les selles, la présence de pigments intra-cellulaires alors que les voies biliaires à tous les niveaux sont libres, constituent un faisceau d'arguments.

En fait, beaucoup sont inconstants et ces conclusions sont d'autant plus gratuites qu'on ne sait pas comment, à l'état normal, la bile est excrétée hors des hépatocytes.

AU TOTAL :

La rétention biliaire est certaine. Elle n'est pas semblable à celle des ictères par "bile épaisse", ni à celle des ictères par malformation des voies biliaires. Elle siège à l'intérieur des hépatocytes et des cellules de Küpffer, comme s'il existait une incapacité pour les cellules hépatiques d'excréter la bile.

2°.- Les Signes d'Hépatite

HAMILTON soulève l'hypothèse d'une action de l'endotoxine bactérienne sur les cellules hépatiques, perturbant les fonctions de glycuro-conjugaison et l'excrétion de la bile. Cette hypothèse est très intéressante, mais n'a reçu jusqu'ici, à notre connaissance, aucune preuve s'appuyant sur une expérimentation animale. Une telle atteinte hépatotoxique n'a jamais pu être mise en évidence chez l'homme.

Dans les ictères par infection bactérienne, il existe des signes d'hépatite : l'ictère, la fièvre, l'hypercoloration des urines, contenant des sels et des pigments biliaires, le gros foie.

Mais les signes biologiques se distinguent de ceux des hépatites. En effet, les signes d'atteinte cellulaire manquent : il n'y a pas d'hémorragie, si on excepte le syndrome hémorragique terminal du cas n° 9. Les tests fonctionnels hépatiques, tels qu'on a l'habitude de les pratiquer chez l'adulte sont, dans le cas du nouveau-né, de peu de secours. Nous n'avons trouvé qu'une discrète diminution du taux de la prothrombine et de la proconvertine, assez commune à cet âge chez les nouveaux-nés normaux. Le taux des transaminases est toujours normal.

Du point de vue histologique, il existe un contraste frappant dans les cas mortels entre l'intensité de l'ictère et le peu d'altérations que l'on constate à l'examen du foie. Les lésions observées sont, rappelons-le, minimes. Discrète clarification des hépatocytes dans la région centro-lobulaire, avec dans quelques cas une ballonisation et quelques signes de nécrose. De telles lésions ne sont pas spécifiques. On peut les observer chez des nourrissons atteints d'une toute autre affection. Les images ne ressemblent jamais à celles d'une hépatite de cause connue : virale, parasitaire, listérienne.

Il existe des signes d'infiltration inflammatoire : dans les espaces portes, dans trois de nos cas, à l'intérieur du lobule dans trois autres. Une seule fois (n° 4), nous avons vu un volumineux foyer nécrotique entouré de cellules inflammatoires et siégeant en plein parenchyme. Mais là encore, les lésions sont minimes. Elles sont peut-être localisées à certains endroits non intéressés par le prélèvement. C'est peu probable, les histologistes font dans chaque cas plusieurs prélèvements.

Ces infiltrations inflammatoires, en tout cas, ne ressemblent pas aux aspects histologiques des foies de nouveaux-nés

attoints de septicémies avec ictère et âgés de moins de 10 jours. Dans ces cas, nous l'avons vu, l'infiltration cellulaire est très intense avec de multiples abcès intra-parenchymateux.

Elles ne ressemblent pas non plus à celles décrites par CAROLI chez l'adulte sous le nom d'hépatite infectieuse colibacillaire. L'observation publiée par cet auteur fait état d'infiltration cellulaire diffuse et de nombreux micro-abcès.

AU TOTAL :

Les signes d'"hépatite" sont minimes. Ils ne ressemblent pas à ceux des hépatites spécifiques connues, virales ou parasitaires. Ils s'apparentent peut-être à ceux des hépatites microbiennes, encore que cette appellation préjuge seulement de l'étiologie et aucunement du mécanisme de la rétention pigmentaire.

3°.- LES SIGNES D'HÉMOLYSE :

SILVERMANN a été le premier à penser que l'hémolyse jouait un rôle important dans la production de l'ictère au cours des infections bactériennes du nourrisson.

Cette théorie a été reprise par HAMILTON qui en est le principal défenseur. Selon lui, l'origine hémolytique de l'ictère est certaine ; il s'appuie sur les constatations suivantes :

Il a trouvé dans plusieurs de ses cas une anémie importante et une diminution du taux de l'hémoglobine. Des transfusions répétées ont souvent été nécessaires plusieurs fois de suite. Dans deux cas, lors du premier examen, il existait dans le sang un fort taux de bilirubine libre, dépassant largement celui de la bilirubine conjuguée. Les jours suivants, la formule s'est inversée, la bilirubine libre diminue, la bilirubine conjuguée est trouvée prédominante.

Selon HAMILTON, la maladie se déroule de la façon suivante : le premier fait pathologique est une hémolyse. Elle est due au pouvoir hémolytique des germes gram-négatifs circulant dans le sang. Il n'existe aucun phénomène immunitaire anormal, la recherche d'agglutinines dans le sang circulant est toujours négative.

Les capacités de glycuro-conjugaison du foie, assez limitées à cet âge, sont dépassées par l'afflux de bilirubine libre ; on trouve dans le sang, les premiers jours, une hyper-bilirubinémie libre.

Une telle théorie est très satisfaisante, mais à notre avis, elle reste à prouver : en effet, le pouvoir hémolytique des germes gram-négatifs est connu in vitro, mais il est faible. Il n'est pas certain qu'il soit en cause dans ces cas, ou en tous cas, que ce soit le seul phénomène.

A la suite des travaux de BUXTON chez l'animal et de YOUNG chez l'enfant, HAMILTON pense que l'hémolyse est peut-être due à la fixation sur les hématies de polysaccharides bactériens favorisant l'agglutination. Il ne nous paraît pas possible de tenir compte d'une telle hypothèse. Il s'agit, en effet, dans ces cas, d'infections entérales, par une Salmonnella Gallinarum dans la publication de BUXTON, et par un colibacille pathogène dans les observations de YOUNG. Ces sujets n'ont jamais présenté de signe d'hémolyse ni d'ictère. Les conditions d'expérimentation et les circonstances cliniques sont différentes des cas qui nous intéressent.

Dans quatre de nos cas, le taux de la bilirubine libre est élevé, n° 3, 6, 8, 11 ; il n'excède jamais celui de la bilirubine conjuguée tout en étant largement supérieur à la normale. Il est vrai que les prélèvements n'ont jamais été faits avant le troisième jour de la maladie.

Nous avons observé dans nos cas une anémie, discrète le plus souvent. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence d'autres signes d'hémolyse, aussi bien par l'examen des urines que des selles. Les tests immunologiques se sont révélés négatifs.

Les examens histologiques ne permettent pas de faire la preuve d'une hémolyse. On sait que celle-ci se traduit par la présence de fer en quantité dans les hépatocytes et les cellules de Küpffer. La présence de fer dans la rate a beaucoup moins de valeur.

Chez l'adulte, la présence de fer dans les hépatocytes en dehors d'une transfusion récente, permet d'affirmer qu'il y a eu hémolyse. Il n'en va pas de même chez le nouveau-né.

SARRUT et NEZELOF, en effet, après examen histologique de 300 foies de nouveaux-nés décédés de causes diverses, pensent qu'une certaine quantité de fer est constamment présente dans le foie jusque vers l'âge de six semaines, de façon normale.

Nous avons trouvé dans nos cas, à l'examen des coupes, la présence de fer. Il en existe une certaine quantité, en particulier dans le cas n° 9. Mais le Professeur NEZELOF ne pense pas que nous puissions en tirer argument pour affirmer l'hémolyse.

AU TOTAL :

Il est possible que dans la physiopathologie des ictères bactériens du nouveau-né, l'hémolyse soit en cause pour une part. Mais ceci reste à prouver et de toute façon ce n'est pas le seul mécanisme.

Parmi tous les éléments qui entrent dans la discussion de la physiopathologie des ictères des infections bactériennes du nouveau-né, l'immaturité hépatique est peut-être le facteur qui permet de réunir les différentes hypothèses proposées.

Insuffisance des capacités de glycuro-conjugaison : devant un afflux de bilirubine libre, les capacités de conjugaison du foie sont dépassées, ainsi peut s'expliquer la persistance d'un taux élevé de bilirubine non conjuguée dans le sang.

Insuffisance de la capacité d'excrétion de la bile hors des hépatocytes : elle a été invoquée par HAMILTON pour expliquer le fort taux de bilirubine conjuguée dans le sang. Selon lui, les capacités d'excrétion des cellules hépatiques sont dépassées par l'afflux de bile, expliquant la stase biliaire intra-cellulaire.

Il n'existe pas, à notre avis, de preuve formelle de cette élégante hypothèse.

- Est-il possible de faire la synthèse des diverses constatations faites ?

Nous n'avons aucune honte à affirmer que non ; la physiopathologie des ictères bactériens du nouveau-né n'est pas plus claire que celle de nombreux ictères du grand enfant ou de l'adulte, à commencer par l'ictère à virus épidémique, autrement plus fréquent et plus étudié que la maladie qui nous intéresse.

Nous pensons toutefois que l'hypothèse la plus satisfaisante est celle de HAMILTON faisant intervenir une hémolyse et l' immaturité fonctionnelle du foie du nouveau-né.

Il existe, en effet un certain degré d'hémolyse, comme en témoigne l'élévation du taux de la bilirubinémie libre, l'anémie, la chute de l'hémoglobine. Il existe une certaine infiltration de cellules inflammatoires dans les espaces portes et entre les cellules, mais il n'y a pas d'altération cellulaire des hépatocytes, ce qui laisse à penser que leur fonction est normale.

On trouve, dans de nombreux cas, une rétention intra-cellulaire de bile, comme si les cellules hépatiques n'étaient pas capables de l'excréter dans les canalicules biliaires.

Il reste à prouver que la quantité de fer que l'on observe dans le foie de ces malades est supérieure à la normale pour cet âge et correspond à une destruction globulaire accrue.

TRAITEMENT

Nous serons assez brefs sur ce chapître. De l'analyse des observations publiées et des 11 cas qui font l'objet de cette étude, on peut tirer quelques conclusions thérapeutiques.

Il faut penser à la possibilité d'une infection bactérienne devant tout nouveau-né porteur d'un ictère. Le diagnostic, appuyé par les examens paracliniques : culot urinaire, hémoculture, ponction lombaire, doit être fait dès le premier jour de l'hospitalisation pour éviter de retarder le traitement.

Si, en effet, l'infection paraît évidente chez un nouveau-né en très mauvais étatgénéral (et dans quelques cas c'est de cette façon que la maladie se présente), chez d'autres il n'existe pas de signe de gravité évident. On pourrait être tenté alors de négliger l'étiologie infectieuse et de s'orienter vers une autre affection ne nécessitant pas la même urgence thérapeutique.

La tolérance à l'infection paraît surprenante, mais il faut savoir qu'après une période de durée variable, pendant laquelle le nouveau-né ne paraît pas gravement atteint, la situation peut se détériorer en quelques heures, aboutissant à un tableau gravissime de généralisation septicémique, où toutes les thérapeutiques sont inefficaces,et qui aboutit en règle à la mort. Il faut signaler qu'en particulier aucun des enfants ayant présenté une localisation méningée n'a survécu.

L'administration d'antibiotiques est le seul traitement nécessaire.

Le choix des produits est dominé par la qualité des germes en cause : bacilles gram-négatifs dans tous les cas.

La pénicilline G est donc inutile. On s'adressera à la streptomycine, la colistine, le chloramphénicol, en associant au moins deux de ces médicaments. Nous n'avons pas l'expérience de l'ampicilline, qui du fait de son activité sur les bacilles gram-négatifs et de son élimination en bonne concentration dans les urines devrait être l'antibiotique de choix.

La voie d'administration sera veineuse, en perfusion continue en diluant les antibiotiques dans le flacon, ou en les injectant de façon discontinue dans le tuyau de la perfusion. Au bout de 6 à 8 jours, le relais peut être pris par la voie intramusculaire ou buccale, selon le produit.

Une antibiothérapie polyvalente est ainsi poursuivie pendant quinze jours à trois semaines, on se guide, pour cesser le traitement intensif sur la négativation des cultures des urines.

Un traitement de consolidation par les sulfamides à élimination urinaire ou par la furadoïne peut être prescrit pendant encore 15 jours à 3 semaines.

Les doses utilisées ne seront jamais supérieures aux doses conseillées pour l'âge et la voie d'administration du produit; on sait la prudence qu'il faut observer dans le maniement de ces drogues chez le nouveau-né.

Il est bien certain qu'en cas de méningite, le traitement antibiotique doit être beaucoup plus intensif, par voie générale et par voie locale intra-rachidienne.

Les traitements adjuvants ne paraissent pas nécessaires; la corticothérapie, en particulier, n'est pas justifiée.

CONCLUSIONS

L'infection bactérienne avec ictère, survenant après l'âge de 10 jours, réalise un syndrome clinique, biologique, bactériologique, histologique et évolutif qui mérite d'être placé à part dans le cadre des infections néo-natales.

Notre étude repose sur l'analyse de 11 cas observés dans divers services hospitaliers parisiens et de 43 cas de la littérature.

1.- La maladie débute le plus souvent inopinément, vers l'âge de 15 à 20 jours, pour la majorité des cas.

L'ictère est le principal symptôme, d'apparition brusque, parfois précédé de troubles digestifs et accompagné d'un mouvement fébrile.

Les éléments du syndrome infectieux sont le plus souvent peu manifestes, il faut les rechercher avec soin, car la fièvre est modérée, souvent transitoire, en clochers ; l'état général est bien conservé pendant les premiers jours de la maladie.

Il existe dans presque tous les cas une pyurie évidente, l'hémoculture est souvent positive si on la pratique systématiquement, le L.C.R. est le plus souvent normal. Le germe isolé du sang et des urines est toujours un bacille gram-négatif, colibacille le plus souvent, ou pseudomonas aeruginosa.

2.- Sur le plan biologique, cet ictère est à prédominance de bilirubine conjuguée ; les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales ou subnormales.

3.- La maladie reste bien tolérée pendant un certain temps, en l'absence de traitement. Mais ce délai est variable et imprévisible, de quelques jours à deux semaines parfois.

Aussi bien, faut-il insister sur le fait que le diagnostic doit être porté sans retard, et le traitement entrepris dès qu'il existe suffisamment d'arguments, la découverte d'une pyurie en particulier.

Sous l'influence du traitement, en effet, on assiste à la régression spectaculaire de tous les signes de la maladie. L'ictère et la fièvre sont les premiers symptômes à disparaître. Parmi les signes biologiques, l'urée sanguine est celui qui est le plus long à revenir à la normale. La maladie guérit apparemment sans séquelle ; on ne trouve pas de malformation urinaire patente dans la plupart des cas.

Dans les cas qui évoluent de façon défavorable, l'aggravation survient brutalement, le traitement est alors inefficace et l'enfant meurt de septicémie à colibacilles avec souvent une méningite purulente.

4.- L'aspect histologique du foie a pu être étudié par ponction-biopsie in vivo, et par l'autopsie des malades décédés. A l'examen des coupes, les hépatocytes sont peu altérés, de façon non spécifique, l'infiltration de cellules inflammatoires a été constatée dans quelques cas.

Dans les cas d'évolution mortelle, les abcès intraparenchymateux sont rares et de petite taille ; les reins sont le siège d'une pyélonéphrite diffuse à prédominance corticale.

5.- Un tel syndrome, associant ictère et pyurie, peut être facilement distingué des autres maladies ictérigènes du nourrisson, pourvu qu'on sache y penser, et qu'on fasse une hémoculture et surtout un culot urinaire chez tout enfant ictérique à cet âge.

Nous avons exclu de notre étude les enfants très jeunes, âgés de moins de 10 jours. Après l'âge de 10 jours , en effet, l'ictère physiologique ne vient plus interférer dans la symptomatologie clinique. Il nous semble de plus que l'infection à colibacilles avec ictère se présente de façon différente avant et après cet âge.

Avant 10 jours, l'ictère n'est le plus souvent qu'un symptôme au cours d'une septicémie à colibacilles, dont

les caractères cliniques de gravité sont évidents. L'évolution est presque toujours mortelle.

6.- La physiopathologie de ce syndrome associant ictère et pyurie est obscure. On ne peut que formuler des hypothèses pour expliquer ses particularités cliniques et biologiques.

La maladie associant un ictère et une infection bactérienne à germes gram-négatifs avec localisation urinaire, on est obligé de penser qu'il existe une relation entre les deux symptômes.

L'infection se présente sous la forme d'une bactériémie dont la pyurie est le témoin.

L'ictère est bien lié à cette infection bactérienne. Il disparaît en effet très vite, en même temps qu'elle, sous l'influence du traitement antibiotique.

Il est peut-être dû à une action toxinique des germes sur le foie, entravant l'excrétion de la bile par les hépatocytes ; le rôle d'une hémolyse bactérienne est possible.

Aucun de ces mécanismes n'est exclusif, on ne peut mettre en évidence à l'état pur les éléments biologiques et histologiques d'une hépatite ou d'une destruction globulaire accrue.

Il est bien certain enfin que l'originalité de la maladie est due aux particularités métaboliques du nouveau-né et aux modalités de l'infection pendant cette période de la vie.

On ne peut expliquer autrement le fait qu'un tel syndrome ne s'observe que dans le tout jeune âge.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

C. C O R D I E R

Le PRESIDENT de la THESE :

R. L A P L A N E

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. R O C H E

1.- AAS K.

The cellular excretion in the urine of normal newborn infants.

Acta Paediatrica : 50, n° 4 - 1961 : 361-370.

2.- ALAGILLE D.

Les ictères non hémolytiques du nouveau-né et du nourrisson.

In Traité de Pédiatrie R. DEBRE, M. LELONG, pp. 457-470, FLAMMARION Edit. Paris.

3.- ALAGILLE D.

Les ictères néo-nataux en dehors de la maladie hémolytique néo-natale.

Transfusion, 1 , n° 3 - 1958 : 199-217.

4.- BAMATTER F., JEANDET J., HAMPAI A.

L'ictère physiologique néo-natal.

Rapports du XVII° congrès de l'Association des Pédiatres de langue française, Montpellier 1959, Tome 3 , 1-34.

Revue Internationale d'hépatologie, Edit. Paris.

5.- BENIRSCHKE K.

Routes and types of infection in the fetus and the newborn.

A.M.A. Journal of diseases of children : 99-6 - 1960 : 714-721.

6.- BENIRSCHKE K.

Contribution of the pathology laboratory to diagnosis in the newborn.

Pediatric clinics of North America : 8,n°2 -1961:461-470

7.- BERNSTEIN J., BROWN A.

Sepsis and jaundice in infancy.

American Journal of diseases of children, 100 , n° 4 1960 : 969-970.

8.- BERNSTEIN J., BROWN A.

Sepsis and jaundice in early infancy
Pediatrics , 29, n° 6 1962 : 873-882.

9.- BRET A.J., COIFFARD P., DURIEUX R., DENAY Cl.

A propos de l'infection néo-natale. Ses modes de transmission de la mère à l'enfant.

Arch. Françaises de Pédiatrie : XX, n° 3, 1963 : 321-339.

10.- BRET A.J., COUPPE C.

Les méningites à colibacilles du nouveau-né.

Semaine des Hôpitaux de Paris, 31, n° 57 1955 : 2970-2978.

11.- BRUYNE J.I., de VAN CREVELD S.

On the cause of nuclear jaundice in neonatal sepsis with jaundice .

Archives of diseases in childhood : 23, 1948:84-86

12.- CAROLI J., Le MINOR, ETEVE J., SEE Ph.

L'hépatite infectieuse ictérigène colibacillaire

Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition ; 44 , n° 3 1955:342-351

13.- CATHALA J., DEMASSIEUX M.

Les ictères du nourrisson :

Le nourrisson : 42 , n° 3 127-139.

14.- CHAPTAL J., JEAN R. , Mme DOSSA D.

Les ictères par hépatite infectieuse du nouveau-né et du nourrisson.

Rapports du XVII° Congrès de l'association des

Pédiatres de langue française , Montpellier 1959, Tome 3 : 112-184. Revue Internationale d'hépatologie Edit. Paris.

15.- COLIN J., POLONOVSKI C.

Explorations biologiques en Pédiatrie : 1 vol. L'Expansion, Edit. Paris 1963.

16.- CRAIG W.

Urinary disorders occuring in the neonatal period .

Archives of diseases in childhood : 10, 1935 :337-354.

17.- CRAIG W.S.

The early detection of pyrexia in the nexborn :

Archives of diseases in childhood : 38, n° 197, 1963 : 29-39.

18.- DEBRE R., MOZZICONACCI P. , GRUMBACH R., BOULARD P.

Infections générales et méningites suppurées déterminées par les germes intestinaux chez le nourrisson.

Semaine des Hôpitaux de Paris, 24, n° 46, 1948:1469-1477

19.- DEBRE R., GRUMBACH R., MOZZICONACCI P.

La leucocytose à polynucléaires dans les septicémies à germes intestinaux du nourrisson.

Archives françaises de pédiatrie, V, n° 2 1948: 173-177.

20.- DEBRE R., MOZZICONACCI P., BERKMAN M.

Les méningites purulentes du nouveau-né (étude clinique et pathogénique de 13 observations personnelles)

Semaine des Hôpitaux, Annales de Pédiatrie, 30, n° 80/6 1954 : 319-331.

21.- DESMOND R., FRANKLIN R., BLATTNER R., HILL R.

The relation in maternal disease to fetal and neonatal morbidity and mortality.

Pediatric clinics of North America, 8 , n° 2, 1961 : 421-440.

22.- DIENSTAG Cl.

Sur un syndrome ictère obstructif-gros foie stétosique Thèse Paris 1962.

23.- DOXIADIS.S.A., PAVLATOU M. , CHRYSSOSTOMIDOU O.

Bacillus foecalis alcaligenes Septicaemia in the newborn :

Proceedings of the Royal society of Medicine : 51 1958 : 959-962.

24.- DORTHAN A.

Pyocyaneus sepsis in Neugeborenenalter bei drei Geschwistern .

Zeitschrift für Kinderheilkunde : 87 , 6 1963:527-530.

25.- DUNHAM E.

Septicemia in the newborn

American Journal of diseases of child.

45, n° 2 1933: 229-253.

26.- DYGGVE H.

Prognosis in meningitis neonatorum

Acta paediatrica : 51 , n° 3 1962 : 303-312.

27.- EITZMANN D., SMITH R.

The significance of blood culture in newborn period :

A.M.A. Journal of diseases of children : 94, n° 6, 1957 : 601-603.

28.- ENGSTROM L., IVEMARK B.

Infection of the fetus during labor

Acta paediatrica, 48, Suppl. 118, 1959 : 50-51.

29.- ETIENNE J.P., BARBE J.

Mécanisme et reproduction expérimentale des ictères.

Revue du Praticien, XIII, 22 1963 : 2705-2718.

30.- FLORMAN W., BASS M.

Pyuria of newborn treated with Sulfathiazole

J.A.M.A. : 122 1943 : 656.

31.- FOLEY J., GRAVELLE J., ENGLEHARD W., CHIN E.

Achromobacter septicemia. Fatalities in prematures.

American Journal of diseases of children , 101, n° 3 1961 : 279-288.

32.- GERNEZ-RIEUX Ch., MACQUET V.

Infections à escherichia Coli.

Encyclopédie médico-chirurgicale ; maladies infectieuses : Tone 1, n° 8024 A 10.

33.- GRENINGER G.

Les septicémies colibacillaires avec ictère du nourrisson.

Thèse Paris, 1949, n° 220, 44 p.

34.- GRISLAIN J.R., de FERRON C., MAINARD R., de BERRANGER P. BRANELLEC P.

Hépatites néo-natales à colibacilles.

Ouest-médical , 16, n° 18, 1963 : 758-761.

35.- GRISLAIN J.R., MAINARD R., de BERRANGER P., BUREAU O.

Les infections néo-natales à Escherichia Coli

La médecine Infantile, 71, n° 5 1964 : 305-316.

36.- GROOVER R., SUTHERLAND J., LANDING B.

Purulent meningitis of newborn infants.

Eleven-years experience in the antibiotic era .

The New England Journal of medicine : 264, n° 22 : 115-1121.

37.- HAGGERTY R.

Bacterial infection in the newborn

Pediatric clinics of North America : 8,n° 2 1961 : 481-491.

38.- HALVORSEN S., AAS K.

Observations on the urine of asphyxied and dysmature newborn infants.

Acta pediatrica Uppsala : 51 , n° 4, 1962 : 417-426.

39.- HAMILTON R., SASS-KORTSAK A.

Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants.

Journal of pediatrics : 63, n° 1, 1963 : 121-132.

40.- HUNTINGFORD P.J., WELCH G., GLASS V., WETHERLEY-MEIN G.

The problem of the neonatal umbilicus and its relation to the incidence of sepsis in a maternity unit.

The Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth, 68, n° 2, 1961 : 179- 187.

41.- JAMES U.

Urinary infection in the newborn

The Lancet : 2, 1959 : 1001-1003.

42.- JANEWAY C.

Infections diseases and immunity in early life

Pediatric clinics of North America , 7, n° 4, 1960 : 799-810.

43.- KAPLAN R., GRUMBACH R., KAPLAN J.C.

Ictères infectieux au cours des infections à bacilles gram-négatif chez le nouveau-né et le nourrisson.

Semaine des Hôpitaux annales de Pédiatrie : 36 , vol.7 n° 3 1960 : 151-156.

44.- KASS E.

Maternal infection as affecting the outcome of pregnancy . Maternal urinary tract infection.

New-York State Journal of Medicina , 62, n° 17, 1962 : 2822-2826.

45.- KOVE S., GOLDSTEIN S., PERRY R., WROBLEWSKI F.

Diagnosis of neonatal jaundice by serum transaminase

A.M.A. Archives of Surgery , 78, n° 1, 1959 : 157-168.

46.- LEVESQUE J., LAFOURCADE J., Mme DEMASSIEUX M.

Sur un type d'état toxique avec dégénérescence graisseuse massive du foie.

Archives françaises de Pédiatrie, IV, n° 4, 1957 : 380-389.

47.- MARIE J., SERINGE Ph., SCHWEISGUTH O., HEBERT S.

L'hépatostéatose du syndrome toxique du nourrisson.

Archives françaises de Pédiatrie , IV, n° 4, 1947 : 389-392.

48.- MERRITT K., PAIGE B.

Septicemia due to E.acidi lactici in a newborn infant

American journal of diseases of children : 50 - 1935 : 693.

49.- MIESCHER G.

Etudes expérimentales sur la dissémination et la fixation des germes (colibacilles-gonocoques) dans l'organisme.

Presse Médicale n° 39 1945 : 524-525.

50.- MONCRIEFF A.

Infection in the newborn baby

British Medical journal : I 1953 : 1-6.

51.- MONNET P., TOURNIAIRE J.

Le syndrome ictère tardif-pneumopathie du prématuré.

Archives françaises de pédiatrie , XVIII, n° 8 , 1961 : 1014-1025.

52.- NAKAI H., LANDING B.

Factors of the genesis of bile stasis in infancy

Pediatrics, 27, n° 2,1961 : 300-307.

53.- NELSON W.E.

On the role of infections in the neonatal mortality
The Journal of Pediatrica : 56 , n° 2 1960:274-284.

54.- NYHAN W., FOUSEK M.

Septicemia of the newborn

Pediatrics, 22, n° 2, 1958 : 268-277.

55.- PARKER R.

Jaundice and infantile diarrhoea

Archives of diseases in childhood, 33, n° 170,
1958 : 330-334.

56.- PIELAGE J., HOO L.

Een geval van colisepsis als oorzaak van icterus
gravis neonatorum.

Maandschrift voor kindergoneeskunde : XXVI, 5
1958 : 172-174.

57.- RANCE C., ROY T., DONOHUE W., ELDER R., SEPP A., FINLAYSON M.

An epidemic of septicemia with meningitis and hemor-
ragic encephalitis in premature infants

The Journal od pediatrics : 61, n° 1, 1962 : 24-32.

58.- RANDOLPH M., GREENFIELD M.

The incidence of asymptomatic bacteriuria and pyuria in
infancy

The journal of pediatrics : 65 , n° 1, 1964 : 57-66.

59.- RHODES P., HAMMEL CL., BERMAN L.

Urinary constituents of the newborn infant

The journal of pediatrics : 60, n° 1 1962 : 18-23.

60.- SARRUT S., NEZELOF Ch.

Aspects histologiques du foie au cours de l'ictère physiologique du nouveau-né.

Revue Internationale d'Hépatologie, 9, n° 5, 1959 : 473-482.

61.- SARRUT S., NEZELOF Ch.

La maturation hépatique. Ses aspects histologiques.

Revue Internationale d'hépatologie, 9, n° 5, 1959 : 425-471.

62.- SAUER L.

Neonatal pyelitis

J.A.M.A. , 85, n° 5, 1925 : 327-329.

63.- SHERWOOD D., SMITH R., LEMMON R., VRABEL I.

Abnormalities of the genitourinairy tract discovery by palpation of the abdomen of the newborn

Pediatrics, 18, n° 5, 1956 : 782-789.

64.- SHIRLEY G., DRISCOLL, HSIA D.

The development of enzyme system during early infancy.

Pediatrics , 22 n° 4, part II 1958:785-845.

65.- SILVERMAN W., HOMAN W.

Sepsis of obscure origin in the newborn

Pediatrics , 3, n° 2, 1949:157-176.

66.- SMITH R.

Septicemia and meningitis in a newborn infant. Report of an unusual example due to simultaneous infection by Escherichia Coli and Pseudomonas aeruginosa with recovery.

The Journal of Pediatrics, 47, n° 6, 1955:740-745.

67.- SMITH R., PLATOU E., GOOD R.

Septicemia of the newborn? Current status of the problem.

Pédiatrics , 17, n° 4, 1956 : 549-

68.- STANBFELD J.W., WEBB J.K.G.

Observations of pyuria in children

Archives of diseases in childhood : 28, n° 141 , 1953 : 386-391.

69.- STEEN J.A.

Gamma globulin in preventing infections in premature infants.

Archives of Pediatrics : 77, n° 7, 1960 : 291-294.

70.- TODD R.

Septicemia of the newborn. A clinical study of fifteen cases.

Archives of diseases in childhood, 23, n° 1948 : 102-106.

71.- TOLENTINO P., ROSSI M.

Nos recherches cliniques et expérimentales sur la signification des variations de la transaminasémie dans l'enfance.

Pediatrie, XIV, n° 3, 1959 : 304-307.

72.- VAHQUIST B.O.

Neonatal immunity

American Journal of diseases of children , 99, n° 6 1960 : 729-733.

73.- WAIH R., CAYEUX P., DERLOT F.

Méningites du nouveau-né et du nourrisson à streptocoques du groupe B.

Semaine des Hôpitaux - Pathologie et Biologie : 10 , n° II-12 1962 : 985-987.

74.- WATSON D.

Purulent neonatal meningitis , A study of forty-five cases.

The Journal of Pediatrics : 50, n° 3 1957:352-360.

75.- WILSON M., ARMSTRONG D., NELSON R., BOAK R.

Prolonged rupture of fetal membranes effect on the newborn infant.

American Journal of diseases of children , 107, n° 2 1964 : 136-146.

76.- YOUNG V.M., GILLEM H.C., AKEROYD J.H.

Sentisation of infant and red cells by bacterial polysaccharides of Escherichia Coli during enteritis

The Journal of Pediatrics, 60, n° 2, 1962 : 172-176.

77.- ZACARIAS J., EBENSPERGER I., ROMAN C., HOWARD J.

Icteria y pielonefritis en prematuros

Revista Chilena de Pediatria, XXXIV , n° 8 1963 : 634-637.

78.- ZIAI M., HAGGERTY R.

Neonatal meningitis

The New England Journal od Medicine : 259, n° 7 1958 : 314-320.

79.- ZILLIACUS H., TOTTERMAN L.E.

Raised incidence of infection in infants born to mothers with infection of the urinairy tract at the time of delivery

Gynecologia : 135 1953 : 353.

80.- ZUELZER W., BROWN A.

Neonatal jaundice. A review.

American Journal of diseases of children, 101, n° 1 1961 : 87-127.

TABLE DES MATIERES

Pages :

HISTORIQUE 1

ANALYSE DES CAS DE LA LITTERATURE 9

- Les signes cliniques de la maladie 12
- Etude de la fonction hépatique 18
- Bactériologie 24
- Evolution 31
- Anatomie Pathologique 33

OBSERVATIONS 39

ANALYSE DES 11 CAS FAISANT L'OBJET DE LA THESE 96

- Clinique 97
- Examens de Laboratoire 103
- Bactériologie 109
- Evolution 115
- Traitement 117
- Anatomie Pathologique 118

DIAGNOSTIC 124

PHYSIOPATHOLOGIE 136

TRAITEMENT 157

CONCLUSIONS 159

BIBLIOGRAPHIE 162